

THESIS

WÜRZBURG

1966

Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Schwalm

FETTSÄUREN UND KETONKÖRPER IM PLASMA IN DER
SPÄTSCHWANGERSCHAFT UND WÄHREND DER
WEHENTÄTIGKEIT

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

vorgelegt von

Leopold / Dinter
aus Demitz-Thumitz

Würzburg 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Schwalm

FETTSÄUREN UND KETONKÖRPER IM PLASMA IN DER
SPÄTSCHWANGERSCHAFT UND WÄHREND DER
WEHENTÄTIGKEIT

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Leopold Dinter
aus Demitz-Thumitz

Würzburg 1966

Referent: Privatdozent Dr. med. F. Jaisle

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Schwalm

Tag der Promotion: 1. 9. 66

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Fragestellung	2
III. Methoden	3
1. Methode zur quantitativen Bestimmung der freien Fettsäuren im Plasma	3
a) Extraktion	4
b) Herstellung der Farblösung und Ausmessung ..	5
c) Anfertigung einer Eichkurve	5
d) Reagentien	6
2. Methode zur quantitativen Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Plasma	8
a) Reagentien	9
b) Durchführung	9
c) Berechnung	10
3. Ketonkörpermethode	11
a) Reagentien	11
b) Arbeitsvorgang	12
c) Aceton-Eichkurve	13
IV. Stand der bisherigen Untersuchungen	15
V. Untersuchungs- und Beobachtungsgut	17
VI. Ergebnisse	18
1. Fettsäure-Normalwerte im Vergleich mit Angaben anderer Autoren	18
a) freie Fettsäuren	19
b) veresterte Fettsäuren	23

2.	Der Plasmaspiegel der freien und veresterten Fettsäuren in der Spätschwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett	23
3.	Das Verhalten der Ketonkörper in der Spätschwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett	31
4.	Freie und veresterte Fettsäuren bei Wehenbeginn und fortschreitender Wehentätigkeit	32
5.	Freie und veresterte Fettsäuren vor, während und nach durch Nahrungskarenz ausgelöster Wehentätigkeit	43
6.	Der Einfluß von Phosphatidinfusionen auf den Plasmaspiegel der freien und veresterten Fettsäuren	49
VII.	Diskussion	55
VIII.	Zusammenfassung der Ergebnisse	60
IX.	Literaturverzeichnis	I - X

EINLEITUNG

Unsere Kenntnisse über die auslösenden Faktoren der koordinierten Wehentätigkeit am Ende einer Gravidität bewegen sich noch zu sehr in hypothetischen Vorstellungen, als daß wir heute bereits in der Lage wären, darauf eine gültige Antwort zu geben. Die bisher propagierten Hypothesen stützen sich auf Verschiebungen im Hormongleichgewicht und auf rein mechanische Vorgänge, wie Dehnung der Uterusmuskulatur durch steigenden intrauterinen Druck oder Reizung des Plexus retrocervicalis. Wie JAISLE (1) herausstellt, kann selbst die Zusammenfassung der hormonellen und mechanischen Faktoren zu einem kausogenetischen Komplex über die Ursachen, die den Geburtsvorgang einleiten, keinen so hinreichenden Aufschluß geben, daß er einer kritischen Betrachtung standhielte. Es soll nicht bestritten werden, daß wahrscheinlich dem Zusammenwirken dieser beiden Faktoren bei der Auslösung regelmäßiger Wehen eine wichtige Rolle zukommt, jedoch erklären sie für sich allein nicht das komplexe Geschehen der Wehentätigkeit. Gänzlich offen bleibt die Frage nach dem Zeitpunkt des Wehenbeginns, dem Warum und Weshalb häufig beobachteter Wehenpausen oder gar nach dem völligen Sistieren einmal in Gang gekommener Wehentätigkeit (missed labor).

Geht man von der Annahme aus, daß es keine qualitativen und quantitativen substantiellen Veränderungen in der Uterusmuskulatur geben kann ohne vorausgehende entsprechende Veränderungen im Blut, so läßt sich bereits jetzt sagen, daß auf der Suche nach Antwort auf diese Fragen Beobachtungen über Konzentrationsänderungen bestimmter Substanzen im Blut, die mit der Wehentätigkeit zusammenfallen oder ihr vorausgehen, besondere Bedeutung zukommen wird.

Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnis soll die vorliegende Arbeit ein Beitrag sein auf dem Wege zu einer umfassenderen Vorstellung über die unmittelbaren oder mittelbaren auslösenden Faktoren koordinierter Wehentätigkeit.

II.

FRAGESTELLUNG

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, das quantitative Verhalten der freien und veresterten Fettsäuren sowie Ketonkörper im menschlichen Blutplasma in der Spätschwangerschaft, vor, während und nach stattgehabter Wehentätigkeit und Geburt zu untersuchen. Auf die zeitliche Beziehung, in der evtl. auftretende Veränderungen des Fettsäurespiegels zum Wehenbeginn stehen, soll besonders eingegangen werden.

Teleologisch betrachtet kann es nicht gleichgültig sein, ob quantitative Schwankungen im Fettsäurespiegel der Wehentätigkeit vorausgehen oder ob sie mit bzw. nach ihrem Einsetzen auftreten. Ersteres würde die Möglichkeit einer Beeinflussung der Wehentätigkeit durch den Fettsäurespiegel offen lassen, letzteres sie ausschließen.

III. METHODEN

1. METHODE ZUR QUANTITATIVEN BESTIMMUNG DER FREIEN FETTSÄUREN IM PLASMA

Von den Autoren, die sich mit quantitativen Bestimmungen der freien Fettsäuren befassen, wird am häufigsten die Methode nach DOLE und MEINERTZ (2) genannt. Sie beruht, ebenso wie andere bis dato gebräuchliche Methoden, auf der Titration der Säureäquivalente des Lipidextraktes mit einer basischen Lösung unter Anwesenheit eines Indikators. Der Nachteil dieser Methode liegt in einer relativ großen Fehlerbreite, die bei den geringen Mengen freier Fettsäuren im Plasma quantitative Vergleiche in Frage stellt.

Auf die Ursachen häufiger Fehlbestimmungen soll kurz eingegangen werden:

Aus der Extraktion gehen 2 Phasen hervor, deren obere den Fettsäureextrakt der eingesetzten Plasmamenge enthält. 3 ccm dieser überstehenden Phase werden in ein Zentrifugenröhrchen gebracht und 1 ccm Indikatorlösung hinzugegeben. Da sich die Indikatorlösung in der Extraktflüssigkeit nicht mischt, wird sie durch Einleitung eines Stickstoffstroms in Suspension gehalten. Will man anschließend beim Hineintitrieren den genauen Umschlagspunkt ermitteln, so muß man vorübergehend den Stickstoffstrom abschalten, was jedoch augenblicklich zu einer Entmischung in 2 Phasen (Indikatorlösung und Extraktflüssigkeit) führt. Die so erschwerte Bestimmung des genauen Umschlagspunktes führt häufig zur Übertitration. Weiterhin ist zu beachten, daß die Titration mit Mikrobüretten unter Ausschluß von Luft-CO₂ durchgeführt werden muß. Dies ist jedoch rein technisch nicht möglich, so daß es abhängig vom Geschick des Experimentators zu einer mehr oder weniger starken Kontaminierung des Indikators mit dem Luft-CO₂ kommt.

KONITZER und WAHLER (3) führten anstelle der Titration die Farbänderung eines pH-Indikators in Abhängigkeit von der Protonenkonzentration ein. Die Farbnuancen konnten nun photometrisch gemessen werden.

Diese Verfahrensweise und das direkte Zusetzen des Indikators zum Lipidextrakt, das die Reaktion mit dem Luft-CO₂ auf ein Minimum reduziert, eliminiert weitgehend die Fehlerquellen aus der DOLE-MEINERTZ'schen Methode.

Nach dieser von KONITZER, VOIGT und SOLLE (4) beschriebenen Modifikation der DOLE-MEINERTZ'schen Methode wurden in vorliegender Arbeit die freien Fettsäuren im Plasma bestimmt.

Um Fehlbestimmungen auszuschließen und die Fehlerbreite der Methode möglichst gering zu halten, wurden alle Untersuchungen als Dreifachbestimmungen durchgeführt. Der aus den 3 Extinktionen erhaltene Mittelwert wurde in die quantitative Berechnung eingesetzt.

Vorgang:

a) Extraktion

der freien Fettsäuren aus dem Plasma nach DOLE - MEINERTZ

Ihr Prinzip besteht in der Herstellung eines 2-Phasen-Heptan-Isopropanol-Wassersystems als trennendem Medium.

In 3 verschließbare Röhrchen werden je 0,2 ml des zu untersuchenden Plasmas und 0,3 ml Aqua bidest. gegeben. Nach weiterem Zusatz von je 2,5 ml Extraktionslösung werden die Röhrchen unter Verschluss geschüttelt. 5 Minuten später pipettiert man in jedes Röhrchen 1 ml Aqua bid. und 1,5 ml Heptan und schüttelt wiederum kräftig. Ein 4. Röhrchen, dem ohne Einsatz von Plasma in gleicher Menge und Reihenfolge diese Reagentien zugesetzt wurden, dient der Bestimmung des Reagentienleerwertes. Nach dem Schütteln erfolgt eine fortschreitende Auftrennung des

Extraktionsgemisches in 2 Phasen, die nach ca. 2 Minuten abgeschlossen ist. Die überstehende, sehr konstant 2,2 ml betragende Heptanphase enthält den Fettsäureextrakt der eingesetzten Plasmamenge.

b) Herstellung der Farblösung und Ausmessung

Von den 2,2 ml Heptanphase wird 1 ml abpipettiert und in einem Röhrchen oder direkt in der 1cm-Küvette mit 1 ml Indikatorreagens vorsichtig vermischt. Die Indikatorfarbe ist nicht konstant, was auf die Reaktion des Na-Methylrots mit dem Luft-CO₂ zurückgeführt wird. Die Behältnisse müssen daher stets sofort verschlossen werden. Die Extinktionsmessung der roten Indikatorsäure erfolgt innerhalb 2 Minuten nach Ansetzen der Farblösung im Spektralphotometer bei 500 m μ gegen Wasser. Anhand des erhaltenen Extinktionsmittelwertes (Durchschnittswert der Dreifachbestimmung) wird die Konzentration der freien Fettsäuren in der eingesetzten Extraktmenge (1 ml) auf einer Eichkurve abgelesen. Die so erhaltenen Werte ergeben mit 2,2 multipliziert den Gehalt der eingesetzten Plasmamenge (0,2ml) an freien Fettsäuren in μ Val.

c) Anfertigung einer Eichkurve

(Tab.1, Abb.1)

Mit 51,8 mg Palmitinsäure der Fa. Serva (ersatzweise 56,5 mg Ölsäure oder 56,9 mg Stearinsäure) in 100 ml Heptan wird eine Standardlösung hergestellt. 1 ml davon entspricht 2 μ Val dieser freien Fettsäure. Verdünnungen dieser Standardlösung ermöglichen den Einsatz unterschiedlicher Mengen Palmitinsäure.

Tabelle 1
Eichkurvenwerte der freien Fettsäuren

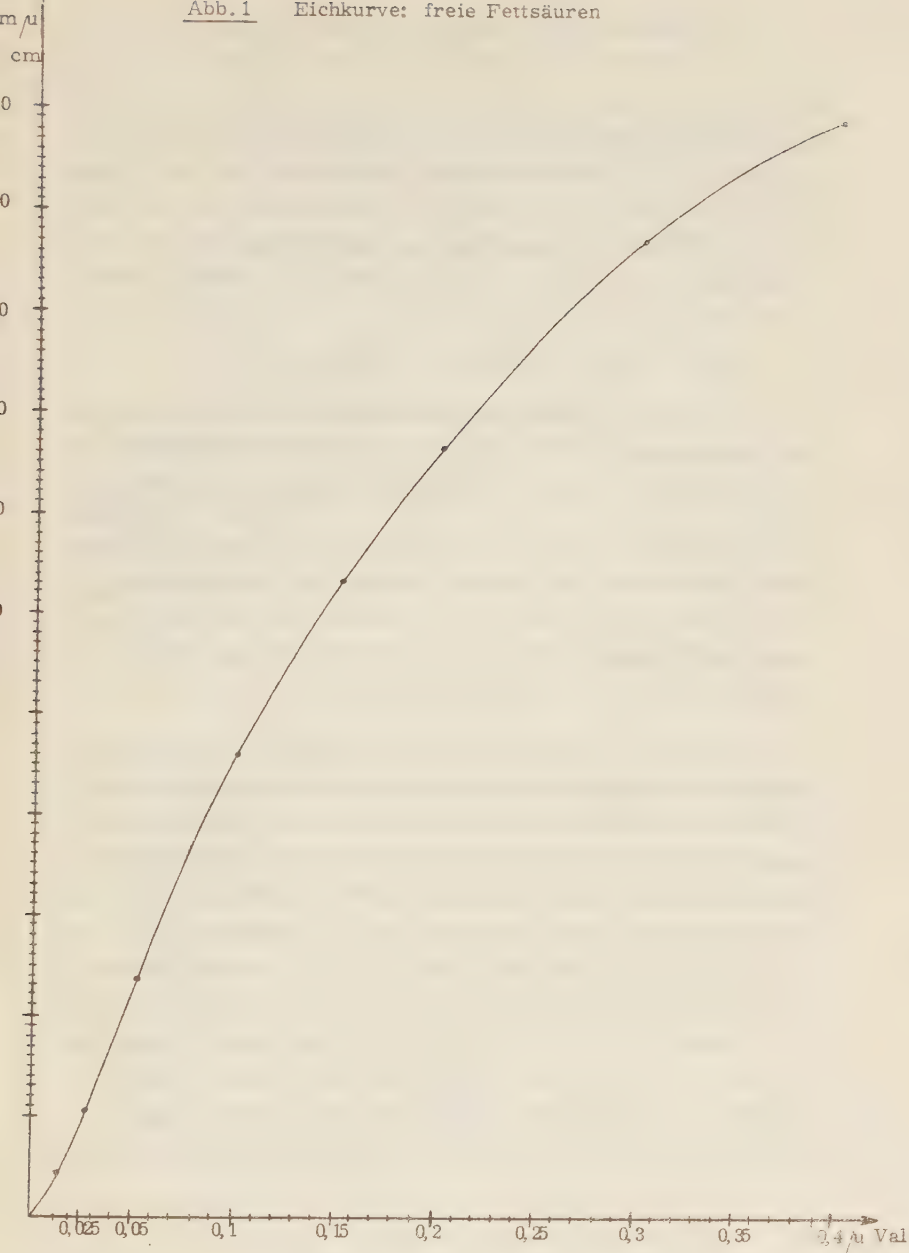
Standardver- dünnungen	eingesetzte Standard- menge (ml)	eingesetzte Fettsäure- menge (μ Val)	Heptanzu- satz (ml)	Extinktions- mittelwerte aus 3 Best.
1 : 100	0,625	0,0125	0,375	0,042
1 : 40	0,5 1,0	0,025 0,05	0,5 ---	0,107 0,236
1 : 20	1,0	0,1	---	0,460
1 : 10	0,75 1,0	0,15 0,2	0,25 ---	0,630 0,765
1 : 4	0,5 0,6 0,8	0,25 0,3 0,4	0,5 0,4 0,2	0,882 0,971 1,088

Die Fehlerbreite dieser Methode geben die Verfasser mit durchschnittlich 1,3 % an. In vorliegender Arbeit war es nicht möglich, sie unter 4 - 6 % zu halten. Einen Einfluß darauf gewinnt man, wenn das Indikatorreagens nach Möglichkeit vor Luftzutritt geschützt und wöchentlich 1 - 2 mal erneuert wird. Alle verwendeten Reagentien und Behältnisse müssen frei von Säure- und Alkalispuren sein.

d) Reagentien

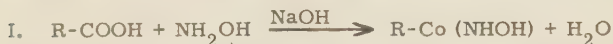
Indikatorlösung: 2×10^{-4} m Methylrot-Natriumsalz (4,5 mg/100 ml) in Isopropanol, enthaltend 0,02 oder 0,03 ml 0,1 n NaOH/100 ml Lösung.
Extraktionslösung: Mischung aus 4 Volumina Isopropanol, 1 Vol. Heptan und 0,1 Vol. 1n Schwefelsäure.
Standardlösung: 51,8 mg Palmitinsäure in 100 ml Heptan,
n-Heptan "Merck" 4365 für Spektroskopie,
Isopropanol p.a. "Merck"

Abb. 1 Eichkurve: freie Fettsäuren

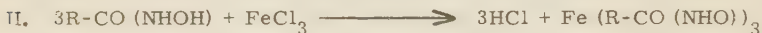


2. METHODE ZUR QUANTITATIVEN BESTIMMUNG DER VERESTERTEN FETTSÄUREN IM PLASMA

FEIGL, ANGER und FREHDEN (5) untersuchten als erste qualitativ die Bildung von Hydroxamsäuren aus Fettsäureestern und deren farbgebende Komplexsalzbildung mit Eisen-III-Verbindungen. Sie entdeckten dabei 2 chemische Reaktionsprozesse, die später zum Prinzip einer quantitativen Bestimmungsmethode für veresterte Fettsäuren werden sollten und sich wie folgt darstellen:



Hydroxamsäuren entstehen durch Reaktion von Hydroxylamin (NH_2OH) mit Carbonsäureestern (Fettsäuren) in leicht alkalischem Milieu.



Mit Eisen-III-chlorid bilden Hydroxamsäuren in saurer Lösung farbgebende Komplexsalze, die photometrisch bestimmt werden können.

Die Intensität der Farblösung ist der Zahl der Esterbindungen proportional. Als Bezugsgröße für die Zahl der Esterbindungen dient ein Trioleinstandard.

HILL (6) baute diese Reaktionen quantitativ aus und BAUER und HIRSCH (7,8) machten sie zum tragenden Prinzip einer colorimetrischen Bestimmungsmethode für Serumlipide. WELLER (9) verglich diese colorimetrische Methode mit herkömmlichen gravimetrischen Verfahren und kam dabei zu gleichen, in ihrer Reproduzierbarkeit jedoch wesentlich genaueren Ergebnissen. Unter Beibehaltung des obigen Prinzips gelang es FRIED und HOEFLMAYR (10) für diese Methode stabile Reagentien herzustellen. In der von ihnen modifizierten Form wurde die Methode nach BAUER und HIRSCH für vorliegende Untersuchungen übernommen. Bei Vorversuchen mit dieser Methode waren Unterschiede in der quantitativen Fettsäureausbeute bei Einsatz gleicher Mengen Serum und Plasma von ein und derselben Versuchsperson nicht

feststellbar. Daraus resultiert, daß das im Serum vorhandene Fibrinogen den Extraktionsprozeß nicht beeinträchtigt. In Abweichung von den aufgeführten Autoren erfolgten die quantitativen Fettsäureanalysen nicht aus dem Serum sondern aus dem Plasma und zwar wiederum als Dreifachbestimmungen. Abweichend von der Methode ist auch die Zugabe von 0,5 ml Äther zum Farbansatz, auf die aus Gründen der Komplexsalzlöslichkeit nicht verzichtet werden konnte.

a) Reagentien

Hydroxylaminhydrochloridlösung 11 % in Methanol

Eisen-III-chloridlösung 10 % in 0,1 n HCl

Trioleinstandard 50 mg % in Isopropanol

Natronlauge 10 %ig

Salzsäure 3,8 n

Isopropanol - "Merck" p.a.

b) Durchführung

3 Zentrifugenröhrchen werden nacheinander mit 1,9 ml Isopropanol und 0,1 ml Plasma versehen. Die Pipette wird durch Aufsaugen mehrmals durchgespült, die Mischung gut geschüttelt und 10 Minuten stehen gelassen. Nach 5 - 10 Minuten langem Zentrifugieren bei 2000 Umdr./Min. wird 1 ml des klaren Überstandes zur Analyse eingesetzt.

Die Reagentien werden nun nach folgendem Schema zusammengegeben:

	Analyse	Standard	Leerwert
Natronlauge 10 %ig	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
Hydroxylaminhydrochloridlg.	0,5	0,5	0,5
Zentrifugat (Fettsreextrakt)	1,0	-----	-----
Trioleinstandard	-----	1,0	-----
Isopropanol	-----	-----	1,0
	Schütteln! 30 Min. bei Zimmer- temperatur stehen lassen.		
Salzsäure 3,8 n	0,5	0,5	0,5
Eisen-III-chloridlösung	0,5	0,5	0,5
Äther	0,5	0,5	0,5
	Schütteln! Nach 20-40 Min. bei 520 m μ gegen Leerwert messen.		

b) Berechnung

Aus den 3 Analysenextinktionen wird der Mittelwert berechnet und in nachstehende Formel eingesetzt:

$$\frac{\text{Ext. Analyse}}{\text{Ext. Standard}} \times 1000 = \text{mg \% verest. Fettsäuren}$$

bezogen auf Triolein

3. KETONKÖRPERMETHODE

Die Methode von THIN und ROBERTSON (11) war ursprünglich nur für die Bestimmung von Aceton im Blut geeignet. PROCOS (12) konnte sie dahingehend modifizieren, daß sich mit ihr auch Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure quantitativ erfassen lassen, indem diese nacheinander in Aceton übergeführt werden. Dies geschieht durch Kochen in einem Gerät mit Rücklaufkühlung (mikrorefluxing unit).

Es handelt sich also bei der Methode um 3 getrennte Bestimmungsverfahren:

Aceton

Aceton + Acetessigsäure

Aceton + Acetessigsäure + β -Oxybuttersäure = Gesamtketonkörper

Die quantitativen Anteile der Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure ergeben sich durch Subtraktion von Aceton bzw. Aceton + Acetessigsäure.

a) Reagentien

Die zur Herstellung der Lösungen gebrauchten Reagentien waren sämtlich analysenrein.

Zinksulfatlösung annähernd 2,5 %ig,

Bariumhydroxyd etwa 0,15 n (Die Stärke dieser Lösung wurde so bemessen, daß 10 ml davon genau 10 ml des obigen Zinksulfats neutralisierten, wobei Phenolphthalein als Indikator diente).

Schwefelsäure 20 n

Kaliumdichromat 0,5 %ig

Salicylaldehyd - "Merck"

Kaliumhydroxyd 4 n

Essigsäure 20 %ig

Das Farbreagens bestand aus 0,1 ml Salicylaldehyd, das unter Mischen zu 8 ml 4 n Kaliumhydroxyd zugesetzt wurde.

b) Arbeitsvorgang

Die für die Ketonkörperbestimmung vorgesehenen Blutproben müssen zunächst einer Enteiweißungsprozedur unterzogen werden: Einem mit 2 ml Aqua bidest. und 3 ml Bariumhydroxyd versehenen Zentrifugenröhrchen wird 1 ml Nativblut zugesetzt. Nach gründlichem Mischen werden 3 ml Zinksulfat eingebracht, das Röhrchen verschlossen, geschüttelt und zentrifugiert. Gleiche Mengen des so erhaltenen klaren Überstandes werden in die 3 Arbeitsprozesse der Ketonkörperbestimmung eingesetzt.

Acetonbestimmung:

3 ml obigen Überstandes bringt man in die äußere Kammer einer gefetteten Conway-Schale ein und mischt 3 Tropfen 20 %iger Essigsäure darunter. Vom Farbreagens werden 2 ml in die innere Kammer pipettiert, der Deckel fest verschlossen und die Schalen 16 Stunden bei 30 Grad C im Brutschrank verwahrt. Danach entnimmt man der zentralen Schale 1 ml der gefärbten Lösung und verdünnt ihn mit 8 ml Aqua bidest. Die Farbintensität der entstandenen Lösung wird in 1 cm-Küvetten bei 540 m μ spektralphotometrisch gegen den mitgelaufenen Leerwert ausgemessen.

Bestimmung von Aceton und Acetessigsäure:

3 ml des enteierten Überstandes werden in das mit Rücklaufkühlung versehene Kochgerät eingebracht und nacheinander 0,6 ml 20 n Schwefelsäure und 0,5 ml Aqua bidest. zugesetzt. Die Glasverbindung zwischen Kühlröhre und Spitzkölbchen wird mit einem dünnen Vaselinefilm verschlossen und der Inhalt zum Kochen gebracht. Dabei erfolgt unter dem Einfluß der Schwefelsäure die Umwandlung der Acetessigsäure in Aceton durch Säurehydrolyse. Nach 10 Minuten wird das Kochen unterbrochen und der Apparat mit Wasser gekühlt. Vom Inhalt werden 3 ml in die Acetonbestimmung wie oben beschrieben eingesetzt.

Bestimmung der Gesamtketonkörper:

Von dem enteweißten Überstand werden die letzten 3 ml in ein Kochgerät pipettiert, mit 0,6 ml 20 n Schwefelsäure versetzt und 10 Minuten lang gekocht. Nach Abkühlung werden 0,5 ml 0,5 %igen Kaliumdichromats durch die rostfreie Stahlnadel einer 2 ml-Spritze in den Apparat eingebracht und die Mischung weitere 30 Minuten gekocht. Unter der sauren Dichromatwirkung wird β -Oxybuttersäure zu Aceton oxydiert. Auch hier werden 3 ml des Inhalts für die Bestimmung des jetzt vorhandenen Gesamt-Acetons wie oben erwähnt entnommen.

c) Aceton-Eichkurve

(Tab.2, Abb.2)

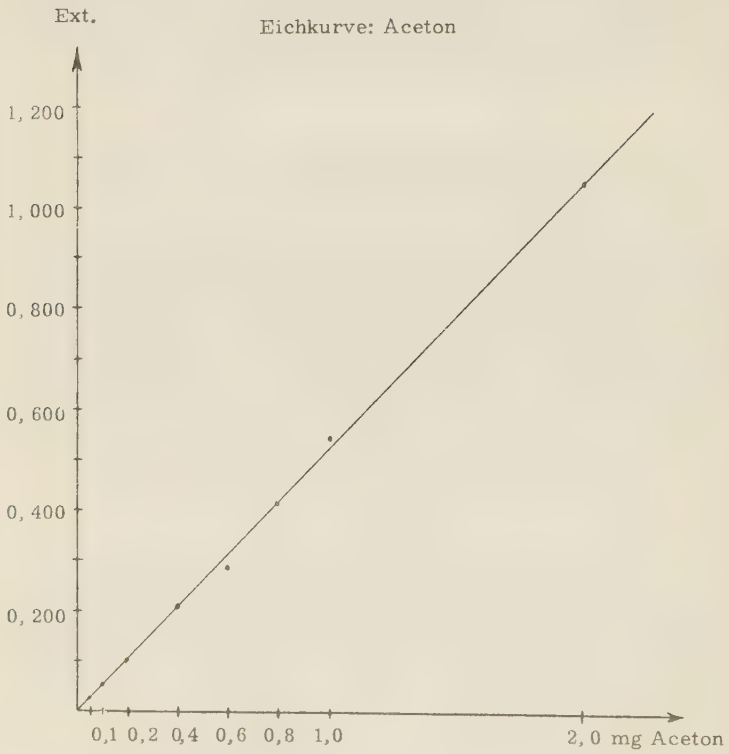
Zur Anlegung einer Eichkurve war hochgereinigtes Aceton erforderlich. Es wurde erhalten, indem herkömmliches Aceton p.a. 2 Stunden im Rücklaufdestillator mit einer geringen Menge Kaliumpermanganat destilliert und noch 2 mal rückdestilliert wurde. 1 ml des so gereinigten Acetons unter Wasser in einen 1-Liter-Meßkolben pipettiert und diesen bis zur Marke mit Aqua bidest. aufgefüllt ergab die Standardlösung. Mit Verdünnungen dieser Lösung wurde eine Eichkurve aufgestellt.

Tabelle 2
Aceton - Eichkurvenwerte

Acetoneinsatz (mg)	Extinktionen bei 540 m μ u. 1 cm-Küvette
0,05	0,025
0,1	0,053
0,2	0,109
0,4	0,209
0,6	0,287
0,8	0,423
1,0	0,538
2,0	1,045
Leerwert	0,018

Leerwert bereits
abgezogen

Abb. 2



IV.

STAND DER BISHERIGEN UNTERSUCHUNGEN

Die ersten Angaben über Fettstoffwechselveränderungen bei Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf gehen auf EFFKEMANN (13) zurück. Bereits 1935 berichtet er über Schwankungen der Blutfettsäurewerte während der Schwangerschaft zwischen 290 und 870 mg %, mit einem Mittelwert um 580 mg %. Damit liegt der Blutfettsäuregehalt schwangerer Frauen doppelt so hoch wie der nichtschwangerer weiblicher Personen. Bei Bestimmungen vor der Geburt stellte EFFKEMANN einen Anstieg der Blutfettsäurewerte vom 6. - 3. Tag vor Wehenbeginn auf 700 - 850 mg % fest. Dies ging parallel mit einer Zunahme der Nüchternblutacetonwerte, die 3 Tage vor Wehenbeginn am stärksten war und unter der Wehentätigkeit ihr Maximum erreichte. Da EFFKEMANN seine Bestimmungen nach der von MÜHLBOCK und KAUFMANN modifizierten Bloorschen Methode durchführte, ist anzunehmen, daß es sich bei den von ihm mitgeteilten Werten um den Gesamtfettsäuregehalt des Blutes handelt. Eine Unterscheidung in freie und veresterte oder gesättigte und ungesättigte Fettsäuren nimmt er nicht vor.

Wenige Jahre später treten BOYD und MYLKS (14) mit den Ergebnissen ihrer an 18 Patientinnen (7 Erst- und 11 Menrgebarenden) durchgeführten Untersuchungen über den Gesamtfettgehalt im Plasma hervor. In 87 % der Fälle finden sie einen Anstieg des Plasma-Gesamtfettgehalts von einem mittleren Ausgangswert von 787 mg % bei Beginn der Wehentätigkeit auf durchschnittlich 844 mg % gerade vor der Entbindung.

Aufgeteilt in die Fraktionen Gesamtfettsäuren, Cholesterin, Phospholipide und Neutralfette verfolgen PETERS und Mitarb. (15) die Plasmalipide während der gesamten Schwangerschaftsdauer. In den ersten Schwangerschaftswochen zeigt sich eine allmähliche Konzentrationsverminderung. Nach der 12. Woche steigen die Plasmalipide progressiv bis zur Geburt an und fallen danach in wechselnd starkem Ausmaß ab.

Tschechische Autoren (16) bestimmten die freien und veresterten Fettsäuren sowie den Glucosespiegel im Blut Gebärender am Ende der Austreibungsperiode und zur Zeit der Geburt. Der zeitliche Abstand zwischen beiden Bestimmungen betrug durchschnittlich 30 Minuten. Die unveresterten Fettsäurewerte nahmen entweder geringfügig zu oder blieben unverändert. Daraus folgerten die Untersucher, daß die durch eine Zunahme der freien Fettsäuren charakterisierte Fettmobilisation während der Austreibungsperiode ihren Fortgang nimmt. Die veresterten Fettsäuren zeigten mit dem Fortgang der Austreibungsperiode nur einen minimalen Anstieg.

Gleiche Bestimmungen vor und nach Infusion 10 %iger Glucoselösung brachten Konzentrationsverminderung der freien Fettsäuren nach der Infusion um 24 % des Ausgangswertes und eine Zunahme des Plasmaspiegels der veresterten Fettsäuren.

Unter neueren Veröffentlichungen sind es KONTTINEN, PYÖRÄLÄ und CARPEN (17), die über einen Anstieg der freien Fettsäuren im Serum während der Entbindung berichten. Dabei steigen die Konzentrationen bei normalen Müttern mehr als bei präeklampsischen und fallen in beiden Gruppen nach der Entbindung wieder ab. Den Spiegel der freien Fettsäuren in der Spätschwangerschaft fanden sie gegenüber dem nichtschwangeren Frauen nicht erhöht. Einen auffallenden Anstieg gegenüber dem nichtschwangeren Stadium zeigten die Serum-Triglyceride, ohne daß hier ein Unterschied zwischen normalen und präeklampsischen Müttern erkennbar war.

Mitteilungen über quantitativ vergleichende Untersuchungen der freien und veresterten Fettsäuren und Ketonkörper im Blut in täglichen Abständen vor, während und nach der Geburt konnte ich in der mir zugänglichen Literatur nicht finden. Ebensowenig konnte ich mich auf Angaben stützen, aus denen hervorging, welchen quantitativen Veränderungen die Fettsäuren während der Wehentätigkeit unterworfen sind.

V.

UNTERSUCHUNGS- UND BEOBACHTUNGSGUT

Zur Untersuchung einleitender Fragestellung wurden den Cubitalvenen von 24 Schwangeren zwischen 19 und 40 Jahren 215 Blutproben entnommen. Der Vergleichsmöglichkeit dienten weitere 10 Fettsäurebestimmungen bei nichtschwangeren Frauen im gebärfähigen Alter zwischen 17 und 36 Jahren.

Außerdem wurden bei 16 dieser Patientinnen insgesamt 109 vergleichende Ketonkörperbestimmungen vorgenommen.

Die Untersuchungen wurden ausschließlich bei gesunden Frauen durchgeführt. Auf die Elimination von Schwangeren, bei denen durch Diabetes oder andere Stoffwechselerkrankungen Veränderungen im Fettsäurespiegel und Ketonkörpergehalt des Blutes zu erwarten waren, wurde besonders geachtet. Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen mit Blutungen oder Fieber in der Spätschwangerschaft, vor der Geburt oder im Wochenbett. Weiterhin solche, die aus therapeutischen Gründen Infusionen oder Bluttransfusionen nötig hatten.

VI.

ERGEBNISSE

1. FETTSÄURE - NORMALWERTE IM VERGLEICH MIT
ANGABEN ANDERER AUTOREN

Aus Gründen der Vergleichsmöglichkeit einmal zwischen nicht-schwangeren und schwangeren Frauen und zum anderen zwischen den eigenen Werten und den Ergebnissen anderer Autoren wurden die Plasma-Fettsäurespiegel bei 10 Nichtschwangeren im gebärfähigen Alter bestimmt (Tab.3). So wie später die Schwangeren, hielten auch diese Frauen vor der Blutentnahme eine 12-stündige Nahrungskarenz ein.

Die mittlere Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\mu = \pm \sqrt{\frac{\sum Vi^2}{n - 1}}$$

- Vi = Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert
 $\sum Vi^2$ = Summe der Quadrate der Einzelwertabweichungen vom Mittelwert
 n = Anzahl der Bestimmungen

Tabelle 3

Fettsäure-Normalwerte von 10 nichtschwangeren Frauen

Versuchspersonen	freie Fettsäuren			veresterte Fettsäuren		
	$\mu\text{Val/l}$	Vi	Vi^2	mg%	Vi	Vi^2
1 N.G.	517	- 40,7	1660	330	+ 19,2	370
2 St.G.	440	- 117,7	13700	252	- 58,8	3450
3 G.H.	528	- 29,7	800	304	- 6,8	46
4 A.M.	616	+ 58,3	3400	252	- 58,8	3450
5 N.E.	605	+ 47,3	2200	321	+ 10,2	102
6 M.L.	484	- 73,7	5320	347	+ 36,2	1320
7 K.P.	627	+ 69,3	4780	317	+ 6,2	39
8 P.A.	693	+ 135,3	18200	366	+ 55,2	3005
9 S.R.	539	- 18,7	350	290	- 20,8	435
10 K.H.	528	- 29,7	880	329	+ 18,2	330
Mittelwert =	557,7	$\sum \text{Vi}^2 =$	51370	Mw. = 310,8	$\sum \text{Vi}^2 =$	12547

a) freie Fettsäuren

Die Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren schwanken bei nichtschwangeren Frauen zwischen 440 und 693 μVal pro Liter Plasma. Der Mittelwert aus 10 Bestimmungen beträgt 557,7 $\mu\text{Val/l}$. Von diesem zeigen die Einzelwerte eine mittlere Abweichung von

$$\mu = \pm \sqrt{\frac{51370}{9}} = \pm 75 \mu\text{Val/l} = \pm 13,4\%$$

KONITZER, VOIGT und SOLLE (4), nach deren Modifikation der DOLE-MEINERTZ'schen Methode diese Bestimmungen durchgeführt wurden, fanden bei 15 Normalpersonen eine mittlere Konzentration von $0,59 \pm 0,16 \text{ m Val/l}$, entsprechend $590 \pm 160 \mu\text{Val/l}$.

In den nun folgenden Vergleichen hielten sich die Untersucher direkt an die Methode nach DOLE und MEINERTZ. In der angelsächsischen

Literatur finden sich als Maßeinheiten mEq/l bzw. $\mu\text{Eq/l}$ anstelle von mVal/l und $\mu\text{Val/l}$. Die in Klammern stehenden Werte entsprechen den Originalangaben der Verfasser.

BERNSMEIER und RUDOLPH (18) untersuchten an 38 Patienten, bei denen Herzkatheterisationen indiziert waren, die arteriellen Konzentrationen der freien Fettsäuren. Sie kamen zu einem Mittelwert von $0,056 \text{ mVal/100 ml}$, umgerechnet $560 \mu\text{Val/l}$ und einer arterio-coronarvenösen Differenz von $0,014 \text{ mVal/100 ml}$, entsprechend $140 \mu\text{Val/l}$. Im Vergleich zur Größenordnung dieser Werte ist die von ihnen angegebene Schwankungsbreite der arteriellen Konzentrationen von umgerechnet $170\text{-}1090 \mu\text{Val/l}$ sehr hoch.

Die Nüchternwerte normaler Personen, die RICH und Mitarb. (19) bei Untersuchungen über den Plasmaspiegel der freien Fettsäuren hyperthyreoider Patienten zum Vergleich heranziehen, bewegen sich um einen Mittelwert von $572 \mu\text{Val/l}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 288 \mu\text{Val/l}$.

Zu einem durchschnittlichen Plasmagehalt an freien Fettsäuren im Coronarsinusblut von $509 \mu\text{Val/l}$ ($0,0509 \text{ mEq/100 ml}$) und einer Schwankungsbreite von $281\text{-}931 \mu\text{Val/l}$ ($0,0281\text{-}0,0931 \text{ mEq/100 ml}$) gelangten ROTHLIN und BING (20). Ihr arterieller Durchschnittswert lag bei $692 \mu\text{Val/l}$ ($0,0692 \text{ mEq/100 ml}$) und resultierte aus Schwankungen von $368\text{-}1227 \mu\text{Val/l}$ ($0,0368\text{-}0,1227 \text{ mEq/100 ml}$).

Gleichfalls im arteriellen Blut nahmen CARLSTEN und Mitarb. (21) bei 1 weibl. und 12 männl. Personen einmal im Stadium völliger Körper- und Verdauungsruhe und zum anderen während Arbeitsbelastung Bestimmungen der freien Fettsäuren vor. Den Durchschnittswert der 13 Ruhebestimmungen geben sie mit $790 \pm 200 \mu\text{Val/l}$ ($0,79 \pm 0,20 \text{ mEq/l}$) an.

Veröffentlichungen von BÖHLE, HARMUTH und VAN OORDT (22) über Konzentrationen der unveresterten Fettsäuren im Venenblut von 77 Ge-

sunden lassen sich Nücternmittelwerte von $612 \pm 566 \mu\text{Val/l}$ ($0,0612 \pm 0,066 \text{ m val/l}$) und Standardabweichungen von ± 60 bis $\pm 140 \mu\text{Val/l}$ ($\pm 0,060$ bis $\pm 0,140 \text{ m val/l}$) entnehmen.

In ihren neuesten Untersuchungen teilen BIRT und Mitarb. (25) für 2 Gruppen nichtschwangerer Frauen mittlere Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren von 792 ± 125 und $742 \pm 145 \mu\text{Val/l}$ mit.

Beim Vergleich der Werte aus der zitierten Literatur fallen bei einigen Untersuchern, die nach der unveränderten DOLE-MEINERTZschen Methode arbeiteten, die erheblichen Schwankungsbereiche auf, aus denen sich die Mittelwerte ergeben. Mit großer Wahrscheinlichkeit werden diese enormen Schwankungsbreiten nur zu einem Teil durch physiologische Konzentrationsschwankungen der freien Fettsäuren verursacht. In weit größerem Maße dürften sich zu ihnen Differenzen addieren, die aus den aufgezeigten Fehlerquellen des titrimetrischen Verfahrens resultieren. Da sich bei der Berechnung des Mittelwertes Plus- und Minusdifferenzen weitgehend ausgleichen, entspricht dieser den reellen Fettsäurekonzentrationen mehr als die Summe der Einzelwerte. Aus dieser Sicht wird verständlich, daß trotz wesentlich höheren Schwankungsbreiten die mittleren Konzentrationen einiger Autoren ganz im Bereich des eigenen Mittelwertes liegen. Deutlich vermindert sind in den eigenen Bestimmungen die mittleren Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert ($\pm 75 \mu\text{Val/l}$), was die Genauigkeit der vorliegenden Untersuchungen unterstreicht.

Auf die von einigen Autoren nachgewiesenen arteriovenösen Konzentrationsdifferenzen der freien Fettsäuren soll später eingegangen werden. Zusammenfassende Übersicht: (s. Seite 22)

Zusammenfassende Übersicht:

A u t o r e n	M i t t e l w e r t e			Standardabw.	Schwankungsbr.
	venös	arteriell			
eigene Untersuchungen	557,7 $\mu\text{val/l}$			+ 75 $\mu\text{val/l}$	440-693 $\mu\text{val/l}$
Konitzer, Voigt u. Solle (4)	590 "			+160 "	
Bernsmeier u. Rudolph (18)		560 $\mu\text{val/l}$			170-1090 "
Rich u. Mitarb. (19)	572 "			+288 "	
	509 "				281-931 "
Rothlin u. Bing (20)		692 "			368-1227 "
Carlsten u. Mitarb. (21)		790 "		+200 "	
Böhle, Harmuth u. van Oordt (22)	612-666 "			+60-+140 "	
	792 "			+125 "	
Burt u. Mitarb. (23)	742 "			+145 "	

b) veresterte Fettsäuren

Mit Konzentrationsschwankungen zwischen 252 und 366 mg% ergibt sich aus den in Tab. 3 angeführten 10 Bestimmungen ein Durchschnittswert von 310,8 mg%. Die mittlere Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert beträgt $\mu = \pm \sqrt{\frac{12547}{9}} = \pm 37 \text{ mg\%} = \pm 11,9\%$.

In den bereits erwähnten methodischen Vergleichen WELLERS (Seite 8 (9)) schwanken die von ihm ermittelten Serum-Triglyceridkonzentrationen zwischen 360 und 377 mg%.

Wesentlich niedriger liegt der von NIKKILÄ und KONTTINEN (24) mit $175 \pm 15,9 \text{ mg\%}$ angegebene durchschnittliche Serumtriglycerid-Ruhe Spiegel von 20 gesunden Rekruten.

Als Normalwerte gelten bei Frauen Konzentrationen bis zu 380 mg% und bei Männern bis zu 430 mg%. Zur Erklärung der bei diesen Versuchen auffallenden Schwankungsbreite erscheint es angezeigt, auf die Ergebnisse der Arterioskleroseforschung hinzuweisen, wonach Ernährungs- und Verdauungszustand, Alter, körperliche Belastung und vor allem der Leberfunktionszustand einen Einfluß auf den Plasmaspiegel der veresterten Fettsäuren haben (25, 26, 27).

2. DER PLASMASPIEGEL DER FREIEN UND VERESTERTEN FETTSÄUREN IN DER SPÄTSCHWANGERSCHAFT, UNTER DER GEBURT UND IM WOCHENBETT

Die Ergebnisse sind in Abb. 3 und 4 und Tab. 4 und 5 dargestellt. Bei Vergleich der Werte untereinander muß die ermittelte Fehlerbreite zwischen 2 Bestimmungen von 4 - 6 % berücksichtigt werden. Mit den quantitativen Fettsäurebestimmungen wurde bei 16 normalen Schwangeren 1 Woche vor dem errechneten Geburtstermin begonnen.

Tabelle 4: Werte der freien (in $\mu\text{Val/l}$) u. veresterten Fettsäuren (in $\text{mg\%}$) in der Spätschwangerschaft, unter der Geburt u. im Wochenbett mit prae- u. postpartalen Mittelwerten (M.w.) u. prozentualen Anstieg bei der Geburt (vgl. Abb. 3)

Yr.	Group.	Average												Partic.	Days in p.	Anstle.				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12							
I	Prele Petteren in u. h. l.	341	330		297		350		330		330		330		440	880	561	514	467.5	158
	Verest. Petteren in mg %	599	667		631		566		543		495		540		540	785	584	517	550.5	31
	Aceton		0.005		0.001		0.0001		0.0001		0.0001		0.0001		0.012	0.009	0.010	0.010		
	Acet.-Acetase.		0.010		0.004		0.0001		0.018		0.018		0.018		0.007	0.007	0.007	0.013		
	Gessaketonk.		0.014		0.008		0.010		0.003		0.003		0.020		0.020	0.030	0.022	0.023		
II	Prele Petteren	760.2		704		704		715		798		880		1738	1100	770	935	128.5		
	Verest. Petteren	642.2		804		804		561		545		624		678	4481	431	439.5	51.6		
	Aceton		---	---		0.040		0.046		0.010		0.006		0.003	0.019	0.004	0.007			
III	Acet.-Acetase.		---	---		0.054		0.050		0.019		0.014		0.035	0.006	0.003				
	Gessaketonk.		---	---		0.060		0.040		0.027		0.019		0.019	0.006	0.003				
	Prele Petteren	404.8		363		363		374		440		484		1342	512	462	517	231.5		
	Verest. Petteren	450.8		312		465		519		455		503		560	539	526	532.5	24		
	Aceton		---	---		0.005		0.009		0.002		---		0.016	---	0.007				
IV	Acet.-Acetase.		---	---		0.012		0.008		0.002		0.004		0.017	0.009	0.005				
	Gessaketonk.		---	---		0.010		0.003		0.012		0.005		0.027	0.016	0.005				
	Prele Petteren	574.8		572		550		559		618		1210		792	473	632.5	110.5			
V	Verest. Petteren	595		612		598		560		610		665		528	541	554.5	14.8			
	Aceton			0.010		0.008		0.003		0.007		0.008		0.002	0.003					
	Acet.-Acetase.			0.014		0.008		0.005		0.006		0.010		0.006	0.006					
VI	Gessaketonk.			0.014		0.009		0.008		0.016		0.014		0.014	0.012	0.013				
	Prele Petteren	731.7		735		790		670		1778		1012		737	874.5	143				
	Verest. Petteren	647		665		582		634		726		507		546	526.5	15.8				
	Aceton			0.009		---		---		0.017		0.012		---	0.003	---				
	Acet.-Acetase.			0.021		---		---		0.023		0.003		0.001	0.001	---				
VII	Gessaketonk.			0.040		---		---		0.002		0.031		0.002	0.034	0.018				

Form. Tabelle 4

V.P	Prosp. kg.	T a g e a n t e p a r t u m																		T a g e p o s t p a r t .						post- sp. kg.	Anstiege in %
		18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	2	3	4	5	6			
VI H.L.	Freie Fettsäuren	509,7									418		464				627			1243	572	561				566,5	143,6
	Verest.Fettsäuren	590									618		572				580			771	543	477				506	3,7
	Aceton										10,006		10,001				10,001			0,006	---	10,002					
	Acet.+Acetess.										10,005		10,005				10,009			0,039	0,062	0,064					
	Gesamtket.										0,014		0,006				0,018			0,038	0,065	0,007					
VII H.E.	Freie Fettsäuren	605														594			616	1793	737	583	627			136,4	
	Verest.Fettsäuren	580,5														582			579	604	643	715	597			651,7	17,9
	Aceton															0,016			0,019	0,044	0,023	0,026	0,028				
	Acet.+Acetess.															0,022			0,028	0,047	0,030	0,032	0,031				
	Gesamtket.															0,030			0,030	0,072	0,037	0,040	0,038				
VIII O.N.	Freie Fettsäuren	500,5														297		704	157	528	539				553,5	47,2	
	Verest.Fettsäuren	459,5														440		479	505	491	358				424,2	9,1	
	Aceton															10,014		10,009	0,016	0,018	0,007						
	Acet.+Acetess.															0,014		0,008	0,037	0,012	0,021						
	Gesamtket.															0,022		0,025	0,056	0,052	0,029						
IX L.L.	Freie Fettsäuren																495		1067	704	385				543,2	11,6	
	Verest.Fettsäuren																622		680	677	560				618,2	9,2	
	Aceton																10,004		0,001	---	---						
	Acet.+Acetess.																10,001		0,065	0,006	0,003						
	Gesamtket.																0,014		0,027	0,024	0,017						
d R.	Freie Fettsäuren																	550	1419	704	660				680	28	
	Verest.Fettsäuren																	799	882	619	443				461	11,4	
	Aceton																	10,001	---	0,007	0,005						
	Acet.+Acetess.																	0,005	0,001	0,004	0,008						
	Gesamtket.																	0,012	0,036	0,010	0,012						

Tabelle 5: Werte der freien (in a Val/l) u. veresterten Fettsäuren (in mg%) in der Spätschwangerschaft, unter der Geburt u. 1. Wochenbett unter Berücksichtigung von Wehentätigkeit, Nahrungsaufnahme, Nahrungskarenz u. Blutzufuhr (vgl. Abb. 4)

V.P.	prap. Me.	Tage ante partum																Tage post part.				post-natal Me.	
		17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3		4
XI	Freie Fettsäuren in a Teil/l	376,0	341	572																			
	Verest.Fettsäuren in mg %	490,1	393	405			495				330			341		583		572	913	671		528	
	Aeol.-Acet.- Gesamtk.	0,001 0,013 0,010	0,004 0,001 0,007	0,001 0,001 0,007			0,001 0,015				0,009 0,011			0,001 0,003		0,009 0,018		0,001 0,004	0,017 0,025 0,008	0,025 0,095		478	
																						482	
XII	Freie Fettsäuren	464,2	559	495																			
	Verest.Fettsäuren	606,5	699	544							479			811		704		713	419,5	460		379	
	Aeol.-Acet.- Gesamtk.	0,001 0,006 0,009	0,001 0,006 0,009	0,001 0,011 0,011			0,001 0,015				0,009 0,012 0,015			0,004 0,003		0,001 0,005		0,002 0,020	0,009 0,013 0,018	0,007 0,011		0,009	
																						84,8	
XIII	Freie Fettsäuren	592,2	627	528																			
	Verest.Fettsäuren	510,7	464	561							451			467		419		594	605	605		594	
	Aeol.-Acet.- Gesamtk.	0,001 0,006 0,009	0,001 0,006 0,011	0,001 0,011 0,011			0,001 0,015				0,002 0,012 0,015			0,004 0,003		0,001 0,005		0,002 0,020	0,009 0,013 0,018	0,007 0,011		0,009	
																						17,6	
XIV	Freie Fettsäuren	641,7	968	814																			
	Verest.Fettsäuren	602,2	564	633							570			602		793		644	779	607		546	
	Aeol.-Acet.- Gesamtk.	0,001 0,006 0,010	0,001 0,006 0,014	0,001 0,006 0,014			0,001 0,015				0,006 0,015 0,018			0,006 0,006		0,001 0,024		0,010 0,008	0,019 0,032	0,004 0,030		0,019	
																						145,1	
XV	Freie Fettsäuren	542,7																					
	Verest.Fettsäuren	518,5																					
	Aeol.-Acet.- Gesamtk.	0,001 0,006 0,010	0,001 0,006 0,010	0,001 0,006 0,010			0,001 0,015				0,009 0,012 0,015			0,004 0,003		0,001 0,024		0,010 0,008	0,019 0,032	0,004 0,030		0,019	
																						86,5	
XVI	Freie Fettsäuren	404																					
	Verest.Fettsäuren	654,5																					
	Aeol.-Acet.- Gesamtk.	0,001 0,006 0,010	0,001 0,006 0,010	0,001 0,006 0,010			0,001 0,015				0,009 0,012 0,015			0,004 0,003		0,001 0,024		0,010 0,008	0,019 0,032	0,004 0,030		0,019	
																						115,9	
XVII	Freie Fettsäuren	404																					
	Verest.Fettsäuren	654,5																					
	Aeol.-Acet.- Gesamtk.	0,001 0,006 0,010	0,001 0,006 0,010	0,001 0,006 0,010			0,001 0,015				0,009 0,012 0,015			0,004 0,003		0,001 0,024		0,010 0,008	0,019 0,032	0,004 0,030		0,019	
																						6,6	

Anmerkung: Bei der Berechnung der prozentualen Mittelwerte wurden die durch Anesthetik, Nahrungsaufnahme und -karenz veränderten Werte unberücksichtigt gelassen.
Zeichenerklärung: W = Gebärtätigkeit, n.Pr. = nach Frühsuck, ml = Nüchtern

Von diesen Patientinnen kamen nur 2 am vorbestimmten Zeitpunkt nieder, 4 Geburten lagen vor dem errechneten Termin, in 10 Fällen wurde er überschritten. Daraus wird verständlich, daß der Zeitpunkt der Erstbestimmung zwischen 1 und 18 Tagen vor Geburtseintritt variiert.

In den 15 Fällen, die zur Spontangeburt führten, tritt ein Anstieg der freien Fettsäuren in der Austreibungsperiode von 47,4 bis 231,5 % gegenüber den mittleren präpartalen Werten auf.

Am 4. Tag post partum fallen bei 7 der untersuchten Personen (I, II, III, V, VI, VII, XV) die Konzentrationen der freien Fettsäuren wieder annähernd auf das präpartale Niveau ab. 2 Wöchnerinnen erreichen zu diesem Zeitpunkt die präpartalen Werte nicht (X, XI), bei 2 weiteren werden sie unterschritten (IV, IX). Von den restlichen 4 Versuchspersonen zeigen 2 bereits am 2. Tag post partum Konzentrationen, die im Bereich der präpartalen Ausgangswerte liegen, bei 2 weiteren Patientinnen liegen die Plasmaspiegel der freien Fettsäuren am 2. Wochenbettstag schon unter den präpartalen Konzentrationen.

Eine Beziehung zwischen der Anstiegshöhe der Fettsäurespiegel unter der Geburt und der Geschwindigkeit ihrer postpartalen Normalisierung läßt sich dabei nicht feststellen. Beim Vergleich der präpartalen Werte zeigen 7 Patientinnen (II, III, VI, VII, VIII, XV, XVI) eine kontinuierliche Zunahme der freien Fettsäuren in Richtung auf den Geburtstermin.

Auffallend ist die hohe Konzentration der freien Fettsäuren am 2. Tag ante partum bei der Pat. VIII (Tab. 4), einer Geminipara mit protrahiertem Geburtsverlauf. Dieser Wert wurde 9 Stunden vor Beginn der Wehentätigkeit ermittelt und besagt, daß hier der Anstieg der freien Fettsäuren der Wehentätigkeit vorausging.

Einen wesentlich geringeren Anstieg unter der Geburt von 5,6 bis 31 % gegenüber den mittleren präpartalen Ausgangswerten verzeichnen

zu Val. 1 Abb. 3 Konzentrationsanstieg der freien (in $\mu\text{Val/l}$) u. veresterten Fettsäuren (in $\text{mg\%}$) bei Schwangeren unter der Geburt in Beziehung zu den Fettsäurespiegeln zwischen dem 18. Tag ante und dem 4. Tag post partum (vgl. Tab. 4).

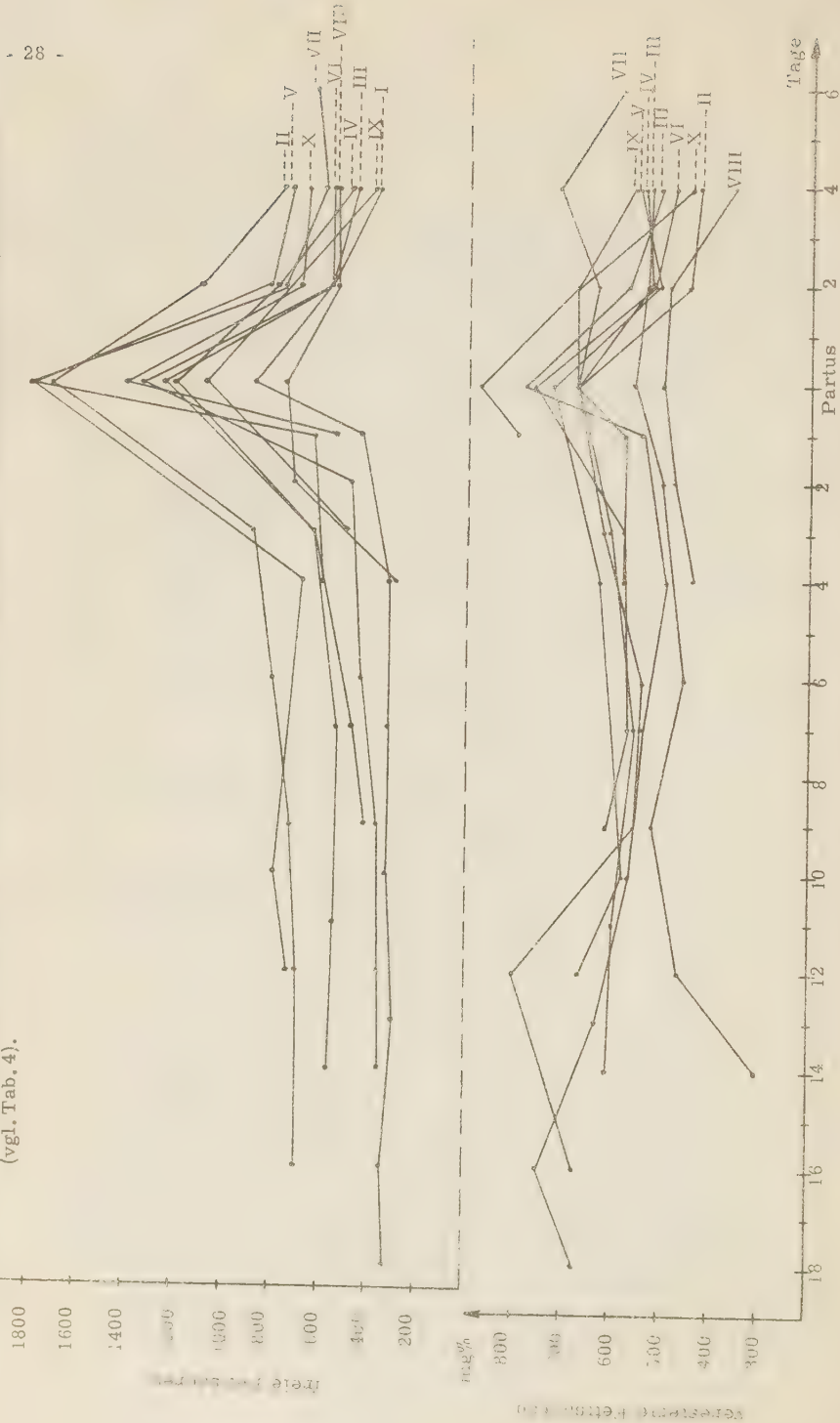
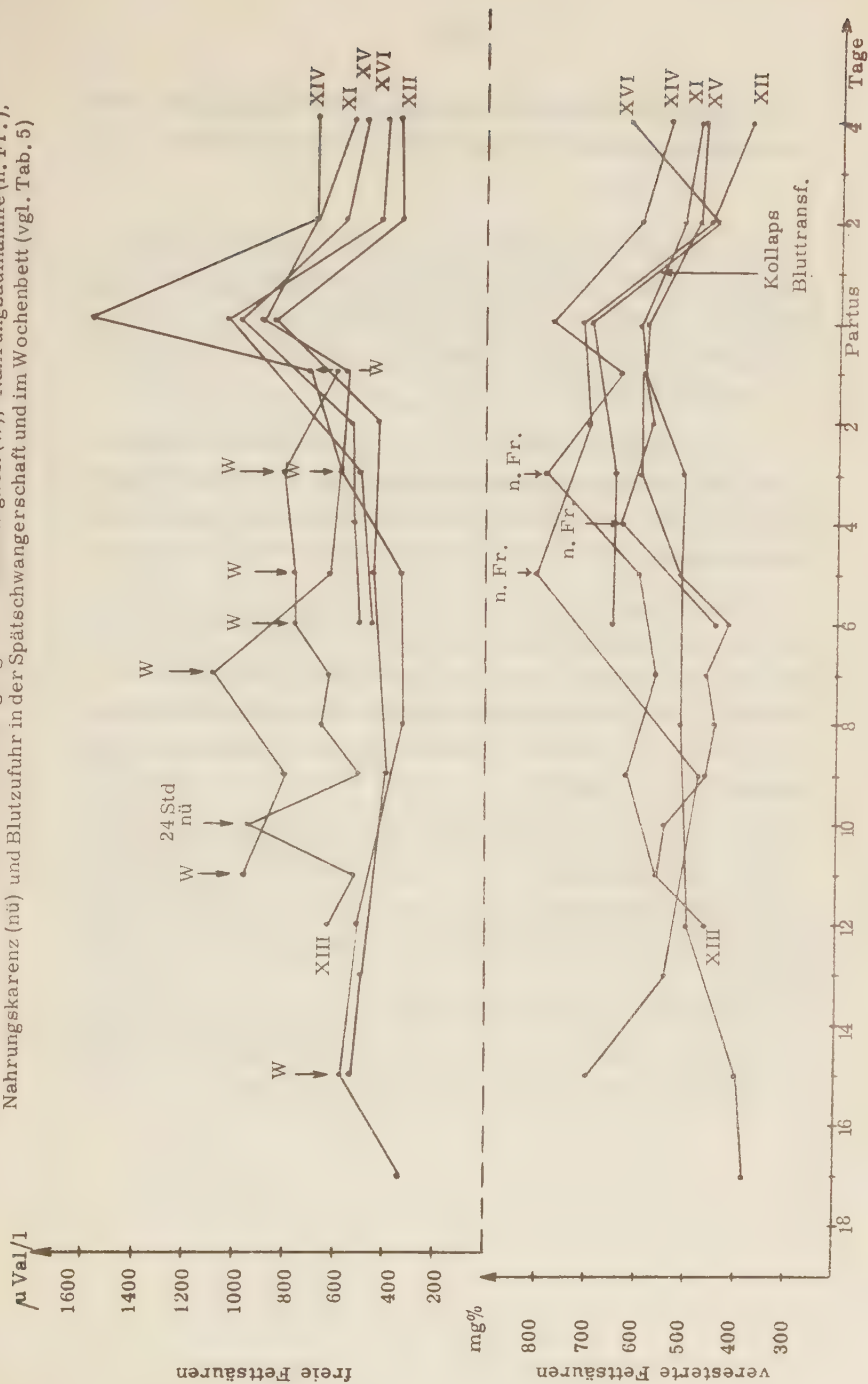


Abb. 4 Konzentrationsanstieg der freien (in $\mu\text{Val/l}$) und veresterten Fettsäuren (in $\text{mg}\%$) bei Schwangeren während der Geburt unter Berücksichtigung von Wehentätigkeit (W), Nahrungsaufnahme (n, Fr.), Nahrungskarenz (nü) und Blutzufuhr in der Spätschwangerschaft und im Wochenbett (vgl. Tab. 5)



die veresterten Fettsäuren. Ihre präpartalen Konzentrationen werden in den meisten Fällen bereits am 2. Tag post partum erreicht, bzw. schon unterschritten.

Wehentätigkeit und Nüchternheit lassen die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Plasma ansteigen, Nahrungsaufnahme erhöht den Spiegel der veresterten Fettsäuren. 24 Stunden nach Transfusion von 500 ml Konservenblut ist der Spiegel der veresterten Fettsäuren deutlich abgesunken. (Abb. 4, Pat. XVI)

Die präpartalen Gipfel der Kurven I, II und XII der veresterten Fettsäuren lassen mit großer Wahrscheinlichkeit darauf schließen, daß die betreffenden Patientinnen zum Zeitpunkt der Blutentnahme nicht nüchtern waren.

Mit dem Anstieg der freien Fettsäuren unter der Geburt geht regelmäßig eine Konzentrationserhöhung der veresterten Fettsäuren einher. Parallel zu den geringen Konzentrationsschwankungen der freien Fettsäuren vor der Geburt zeigen die veresterten Fettsäuren jedoch kein einheitliches Verhalten, so daß daraus keine bindenden Schlüsse gezogen werden können.

Der Mittelwert aller präpartalen Konzentrationen beträgt für die freien Fettsäuren 536 $\mu\text{Val/l}$. Daraus ergibt sich für den Plasmaspiegel der freien Fettsäuren in den letzten 3 Wochen vor der Geburt keine nennenswerte Abweichung von dem nichtschwangeren Frauen (557,7 $\mu\text{Val/l}$).

Für die veresterten Fettsäuren liegt der Mittelwert aller präpartalen Plasmakonzentrationen bei 584,2 mg % und verzeichnet damit gegenüber dem nichtschwangeren Frauen (310,8 mg %) eine Zunahme von 88 %.

3. DAS VERHALTEN DER KETONKÖRPER IN DER SPÄT-SCHWANGERSCHAFT, UNTER DER GEBURT UND IM WOCHENBETT

Bei den minimalen Mengen von Ketonkörpern im Blut gesunder, nicht stoffwechselgestörter Schwangerer, liegen die Extinktionswerte nach der Methode von PROCOS (12) im unteren Grenzbereich des Meßbaren. Damit ist eine relativ hohe Fehlerbreite verbunden. Auf der angefertigten Eichkurve mit steigendem Acetoneinsatz von 0,05 - 2,0 mg sind die Extinktionswerte nicht mehr ablesbar (Abb. 2).

Der Einsatz noch geringerer Acetommengen würde wiederum die Fehlerbreite der Methode so vergrößern, daß die erhaltenen Werte die für den linearen Verlauf einer Eichkurve erforderliche Genauigkeit vermissen ließen. Die in Tabelle 4 und 5 aufgeführten Extinktionswerte lassen daher nur vergleichende quantitative Aussagen zu.

Bei 10 der untersuchten Personen ist unter der Geburt ein Anstieg der Ketonkörper-Extinktionswerte bis zur Verdopplung und darüber, gemessen an den präpartalen Ausgangswerten, zu verzeichnen. Am deutlichsten kommt dieser Anstieg bei den Gesamtketonkörpern zum Ausdruck. Ebenso wie die Fettsäuren gleichen sich auch die Ketonkörper-Extinktionswerte am 2. und 4 Wochenbettstag ihrem präpartalen Niveau wieder an.

Die vor kurzem von BERGMAYER und BERNT (28) veröffentlichte enzymatische Methode der Ketonkörperbestimmung dürfte auch in diesem unteren Konzentrationsbereich eine quantitative Erfassung der Ketonkörper ermöglichen.

4. FREIE UND VERESTERTE FETTSÄUREN BEI WEHENBEGINN UND FORTSCHREITENDER WEHENTÄTIGKEIT

Eine anschauliche graphische Darstellung der Wehentätigkeit ermöglicht das Partogramm nach SCHWALM (29). Es besteht in der Aufzeichnung der Wehen in Form kleiner Quadrate entlang einer in halbstündliche Intervalle unterteilten Abszisse. Die Richtung der Ordinate wird damit zum Maßstab der Wehenfrequenz. Die Einteilung in kurze, schwache Wehen (bis 19 Sekunden Dauer), mittellange, mittelstarke Wehen (20-39 Sekunden Dauer) und lange, starke Wehen (40 Sekunden und länger) gestattet außerdem durch entsprechende Färbung bzw. Schraffurierung der Quadrate eine Aussage über die Wehenqualität. Einzelkontraktionen kommen als umrahmte Quadrate zur Darstellung.



= kurze, schwache Wehen bis 19 Sek. Dauer



= mittellange, mittelstarke Wehen von 20-39 Sek. Dauer

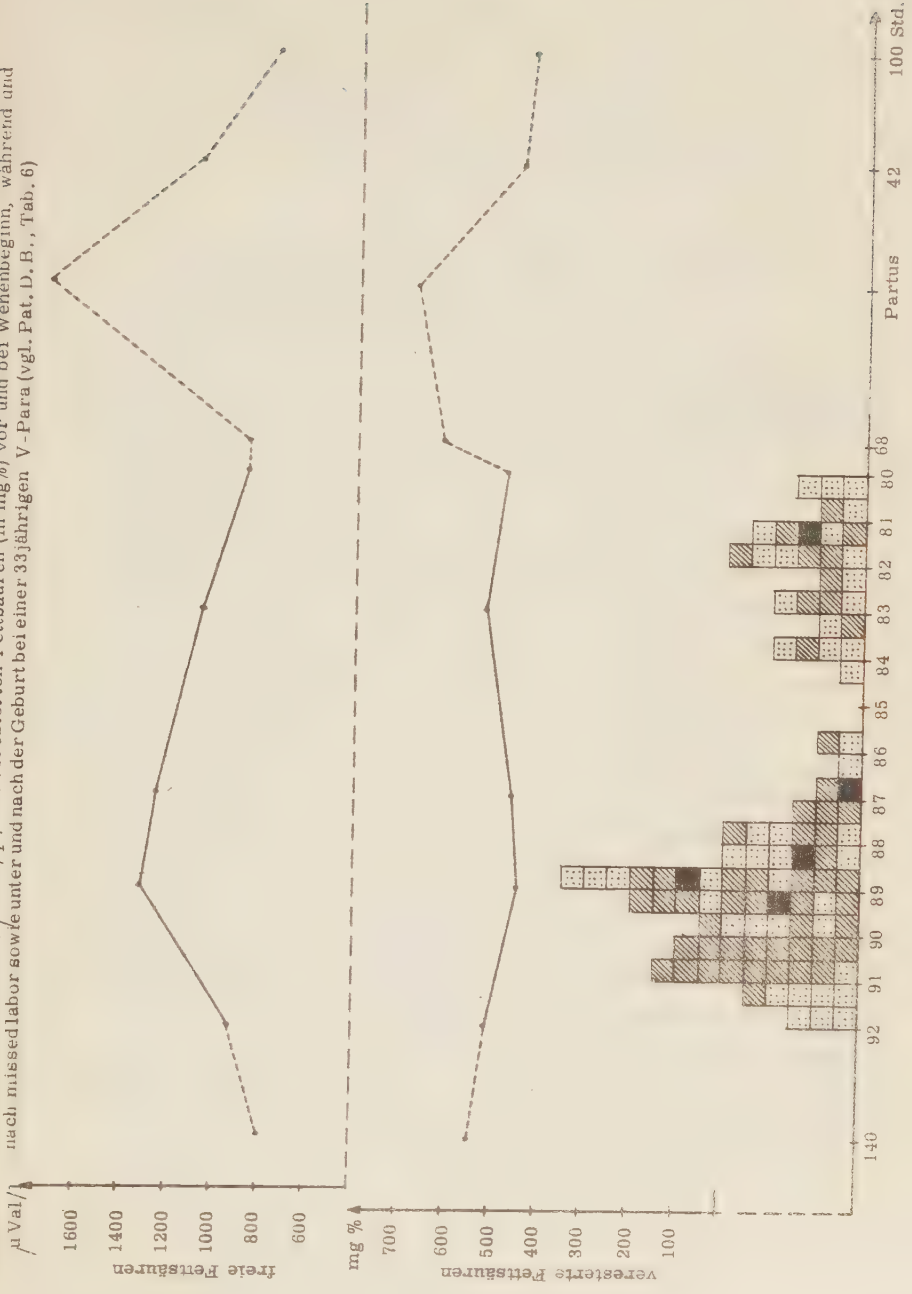


= lange, starke Wehen von 40 Sek. und längerer Dauer

Der besondere Wert des Partogramms für diese Arbeit besteht darin, daß mit ihm Aussagen über die Korrelationen möglich sind, in denen Fettsäurespiegel, Wehenfrequenz und Wehendauer zueinander stehen. Anhand dieses Partogramms sollen nun die Konzentrationen der freien und veresterten Fettsäuren im Plasma verfolgt werden (Tab. 6).

Am 4. Tag vor der Geburt zeigte die in Tabelle 4 aufgeführte Patientin II eine vergebliche Wehentätigkeit über 12 Stunden (Abb. 5). Der bei Eintritt der ersten Wehen ermittelte Spiegel der freien Fettsäuren liegt um 28% höher als der Mittelwert der 4 vorausgegangenen Ruhebestimmungen. Zum gleichen Zeitpunkt sinkt die Konzentration der veresterten Fettsäuren ab. Dabei beträgt das Verhältnis zwischen dem Anstieg der freien und dem Abfall der veresterten Fettsäuren 4:1 bei Wehenbeginn und 5,4:1 nach 3stündiger zunehmender Wehentätigkeit. Das Verhalten im Partogramm fällt zusammen mit dem Gipfel der freien

Abb. 5
Verhalten der freien (μ Val/l) und veresterten Fettsäuren (in mg%) vor und bei Wehenbeginn, während und nach missed labor sowie unter und nach der Geburt bei einer 33jährigen V-Para (vgl. Pat. D. B., Tab. 6)



und dem tiefsten Punkt im Kurvenverlauf der veresterten Fettsäuren. Unter der Geburt steigen die freien Fettsäuren auf 1738 $\mu\text{Val/l}$ an und liegen damit um 30,2 % über dem Maximalspiegel während der missed labor. 68 Stunden vor der Geburt nimmt die Konzentration der veresterten Fettsäuren zu und erreicht ebenfalls unter der Geburt ihr Maximum (vgl. Tab. 6, Pat. D.B.).

Noch deutlicher veranschaulicht das Wechselspiel zwischen Wehentätigkeit und Fettsäurekonzentrationen die Abbildung 6 (Tab. 6, Pat. F.A.). Unter der primären Wehenschwäche der 31jährigen VI-para verzeichnen die freien und diesmal auch die veresterten Fettsäuren nur eine geringgradige Elevation ihrer Konzentrationen. Erst die Vervierfachung der Wehenfrequenz unter der Geburt bringt den eigentlichen Anstieg. Bei dem ebenso eindrucksvollen Abfall der Fettsäurekonzentrationen in der dazwischenliegenden Wehenpause erschwert die Applikation von 3 V.E. Syntocinon in 500 ml Glucoselösung die ursächliche Beantwortung dieses Geschehens. Neben der Uterusruhe müssen als weitere Faktoren die verdünnende Wirkung der Tropfflüssigkeit auf die Konzentrationen aller im Blut enthaltenen Stoffe und der Einfluß von Glucose auf den Fettsäurestoffwechsel berücksichtigt werden.

Ähnliche Verhältnisse weisen die in Abb. 7 dargestellten Fettsäurespiegel der Patientin XVII auf. Auch hier liegt die Konzentration der freien Fettsäuren bei Wehenbeginn höher als der 24 Stunden vorher ermittelte Ruhewert. Die niederfrequenten Kontraktionen und kurzen bis mittellangen Wehen der ersten 2 Stunden bringen nur eine mäßige Konzentrationszunahme der freien Fettsäuren, die mit einer Verminderung der veresterten Fettsäuren einhergeht. Mit der Verdopplung der Wehenfrequenz und relativen Zunahme der Wehendauer in den letzten beiden Stunden vor der Geburt setzt der eklatante Anstieg ein.

Während sich die freien Fettsäuren am 2. Wochenbettstag bereits auf ihr präpartales Ruhenniveau einspielen, zeigen die veresterten eine fortschreitende Verminderung ihrer Konzentration, die am 4. Tag post partum den präpartalen Ruhewert um 27,9 % unterschreitet.

Abb. 6

Verhalten der freien und veresterten Fettsäuren während primärer Wehenschwäche, Geburt u. Wochenbett einer 31jährig.

Vl-Para(vgl. Pal. F. A., Tab. b)

Syntocinontropf 3 V. E.

Partus

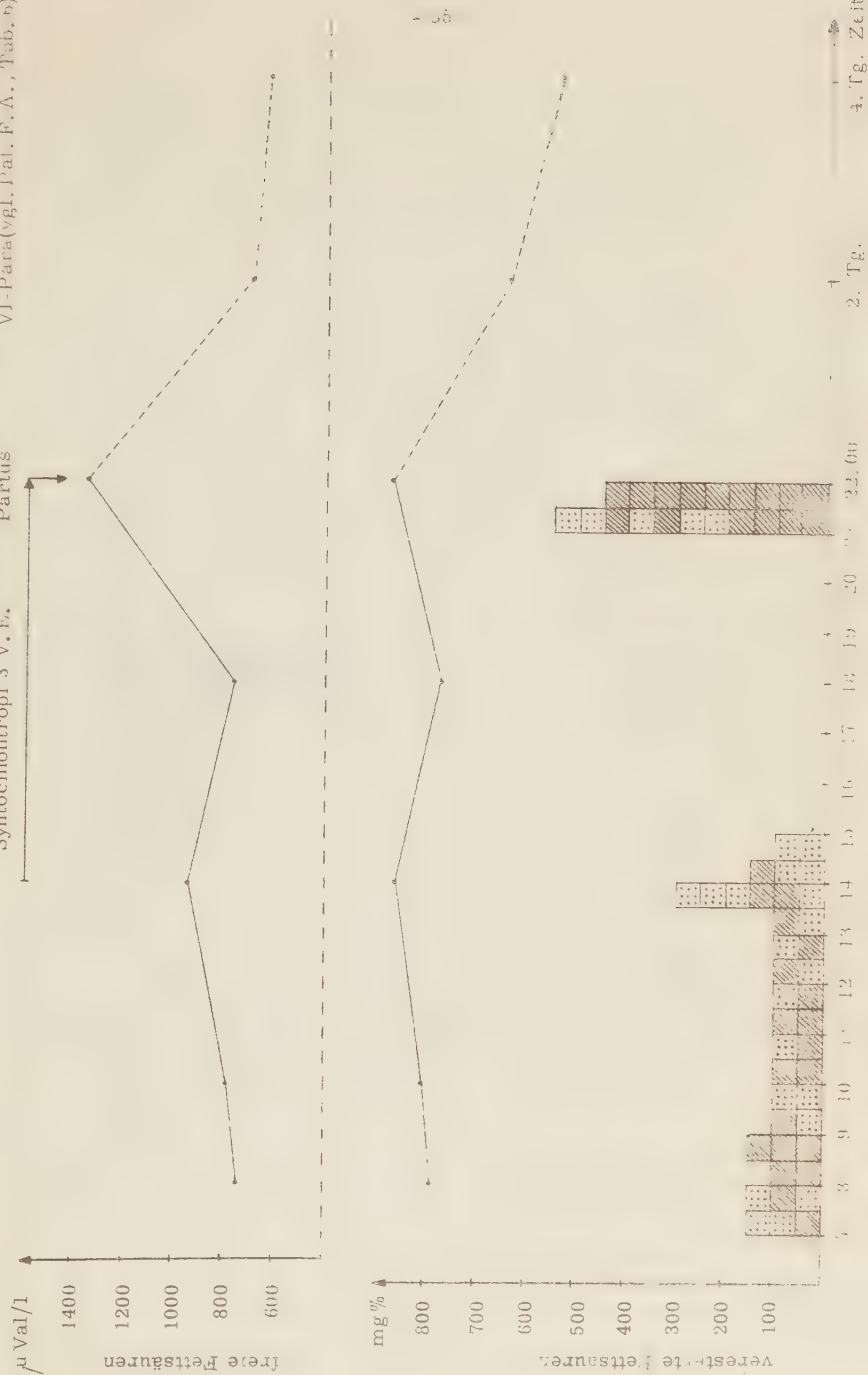
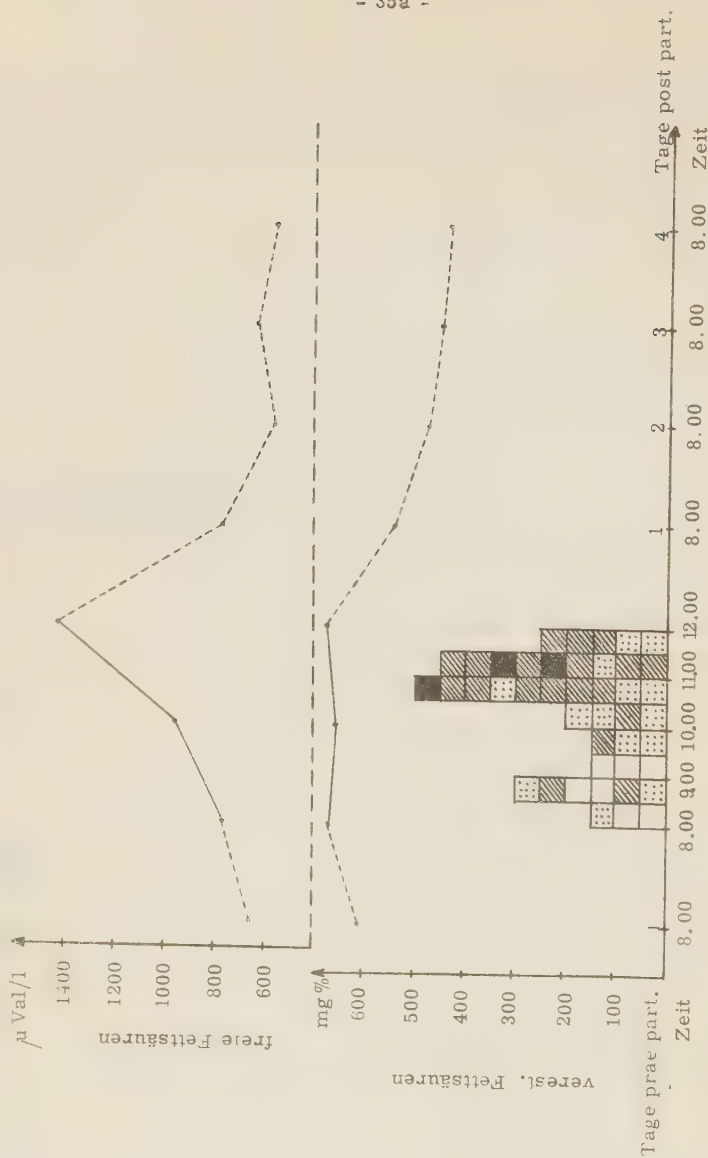


Abb. 7 Gehalt der in a) dargestellten Fettsäuren vor, bei Beginn, während u. nach zur Geburt führenden Wehentätigkeit bei einer 29-jährig. II. Para (vgl. Pat. Do. L., Tab. 6)



Bei der Betrachtung des mit der Zunahme der Wehenfrequenz und -dauer parallellaufenden Anstiegs des Plasmaspiegels der freien Fettsäuren stellt sich die Frage nach dem Primum movens dieses Geschehens. Mit anderen Worten, beeinflußt der Fettsäurespiegel, insbesondere der der freien Fettsäuren, die Wehentätigkeit, oder umgekehrt?

Für die erstere der beiden Möglichkeiten spricht die Beobachtung bei der Patientin VIII (Tab. 4), wo der Spiegel der freien Fettsäuren bereits 9 Stunden vor Wehenbeginn auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes angestiegen war. Auch bei der später noch darzustellenden, durch Nahrungskarenz ausgelösten Wehentätigkeit (Tab. 8, Abb. 11) geht der Anstieg der freien Fettsäuren dem Einsetzen der Wehen zeitlich voraus. Gegen diese beiden Einzelbeobachtungen steht die Mehrzahl der Fälle, in denen sich erst vom Beginn der Wehentätigkeit an eine Konzentrationszunahme der freien Fettsäuren nachweisen läßt. Ebenso läßt sich bei der Zuordnung der Fettsäuregipfel zu den höchsten Wehenfrequenzen und -dauern in Partogramm weniger ein zeitliches Vorausgehen des einen Faktors, als vielmehr das Zusammentreffen beider feststellen.

Bei den sich widersprechenden bisherigen Beobachtungen schien eine endgültige Klärung dieser Frage nur erfolgversprechend, wenn es gelänge mit irgendeinem Wirkstoff Einfluß auf die Konzentration der freien Fettsäuren zu nehmen. Dieses Vorgehen hätte die Möglichkeit geschaffen, Auswirkungen von Konzentrationsänderungen der freien Fettsäuren im Plasma auf die Wehentätigkeit zu verfolgen. Das Mittel dazu bot sich in Form von N- (3-Phenylpropyl - (2)) -1,1 - diphenylpropyl-(3)-amin an, das unter dem Firmennamen SEGONTIN seit 1960 im Handel ist. Für die parenterale Applikation steht es als Gluconat, sonst als Lactat zur Verfügung.

Wie BRAUNSTEINER und Mitarb. (30) berichten, konnten sie durch intravenöse Injektion von 10 mg Segontin bei 10 Versuchspersonen eine Senkung des Plasmaspiegels der freien Fettsäuren erzielen. Die Kon-

zentrationsverminderung hielt bis zu 40 Minuten an, die niedrigsten Werte wurden 20 Minuten post injektionem gefunden. Die Ursache dieses Effekts sehen die Autoren in einer Blockierung der endogenen Katecholaminwirkung durch Segontin. Mit dieser Erklärung berufen sie sich auf Untersuchungen von LINDNER und SCHÖNE (31, 32) die mit Segontin in Tierexperimenten adrenolytische Wirkungen erzielen konnten.

In einer weiteren Versuchsreihe erhalten 3 Erstgebärende mit zu erwartendem protrahierten Geburtsverlauf je 10 mg Segontin i.v. verabreicht (Tab. 7). Blutproben werden unmittelbar vorher und 30 Minuten nach Injektion entnommen.

Während bei der Patientin XVIII, dargestellt in Abb. 8, die Wehenfrequenz von halbstündlich 5 auf 3 Wehen abfällt, setzt sich der Anstieg der freien Fettsäuren in der 30-Minutenprobe fort. Sollte bei diesem Versuch die Abnahme der Wehenfrequenz durch die Segontininjektion bedingt sein, so kann sie nicht auf dem Wege über eine Konzentrationsbeeinflussung der freien Fettsäuren erfolgt sein. Gleichermäßen indifferent verhalten sich die veresterten Fettsäuren, wenn man die normale Schwankungsbreite der Konzentrationen zwischen 2 Bestimmungen berücksichtigt. Hervorzuheben ist der biphasische Verlauf der Freien Fettsäurekurve. Ihr Gipfel nach 6-stündiger Wehentätigkeit fällt zusammen mit dem Konzentrationsminimum der veresterten Fettsäuren, ihr Geburtsgipfel dagegen mit deren Maximum. Auffallend rasch erfolgt der Abfall der erhöhten Werte nach der Geburt. Im postpartalen 6-Stundenwert haben sich die freien Fettsäuren weitgehend an ihre Konzentration bei Wehenbeginn angeglichen. Zum gleichen Zeitpunkt liegen die veresterten Fettsäuren bereits unter ihrem Ausgangsspiegel.

Abb. 8

Plasmakonzentrationen der freien (in $\mu\text{Val/l}$) u. veresterten Fettsäuren (in $\text{mg}\%$) bei protrahierter Wehentätigkeit, während der 10mg Segontin i. v. verabreicht wurden (vgl. Pat. R. G., Tab. 7).

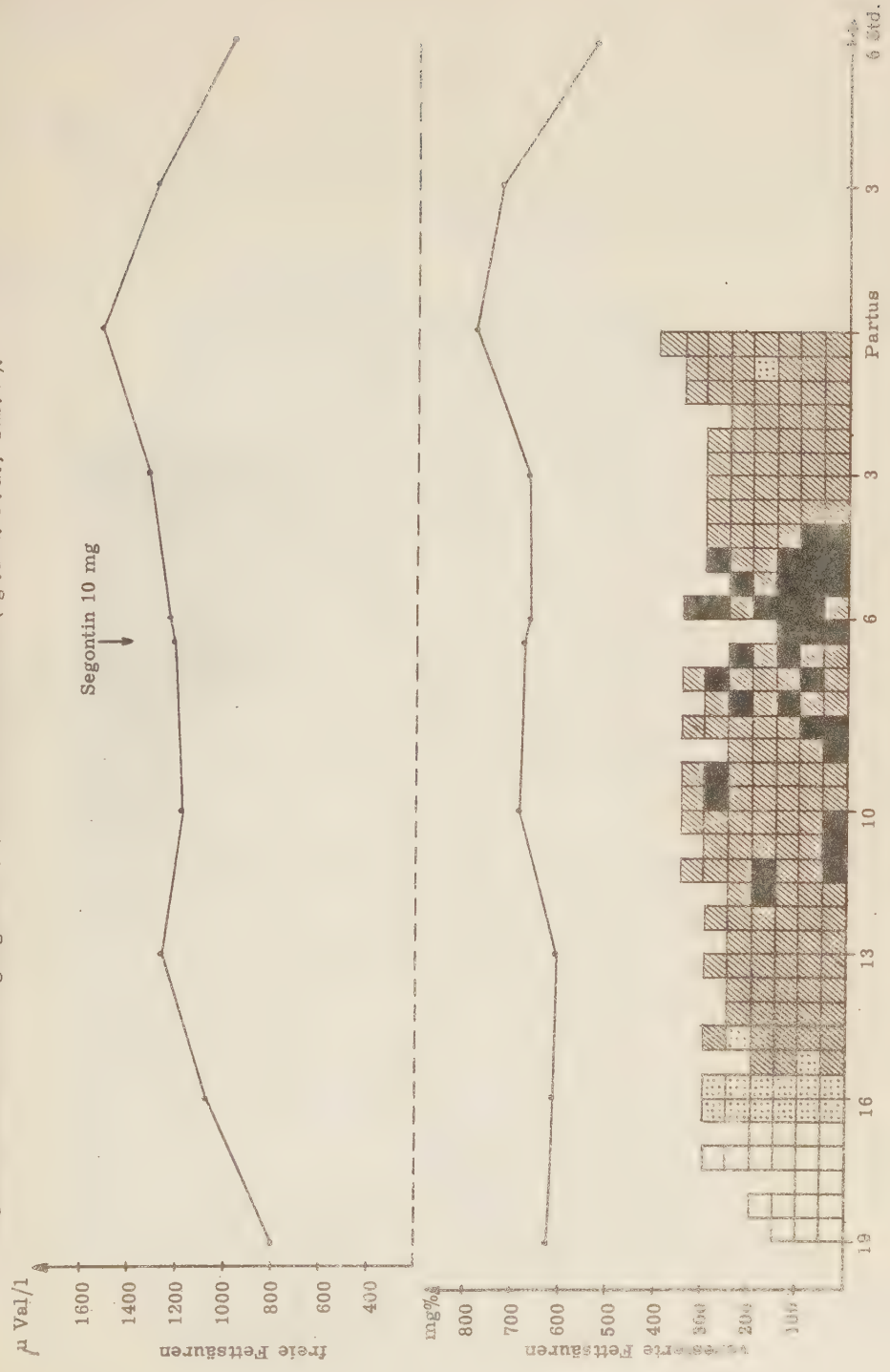
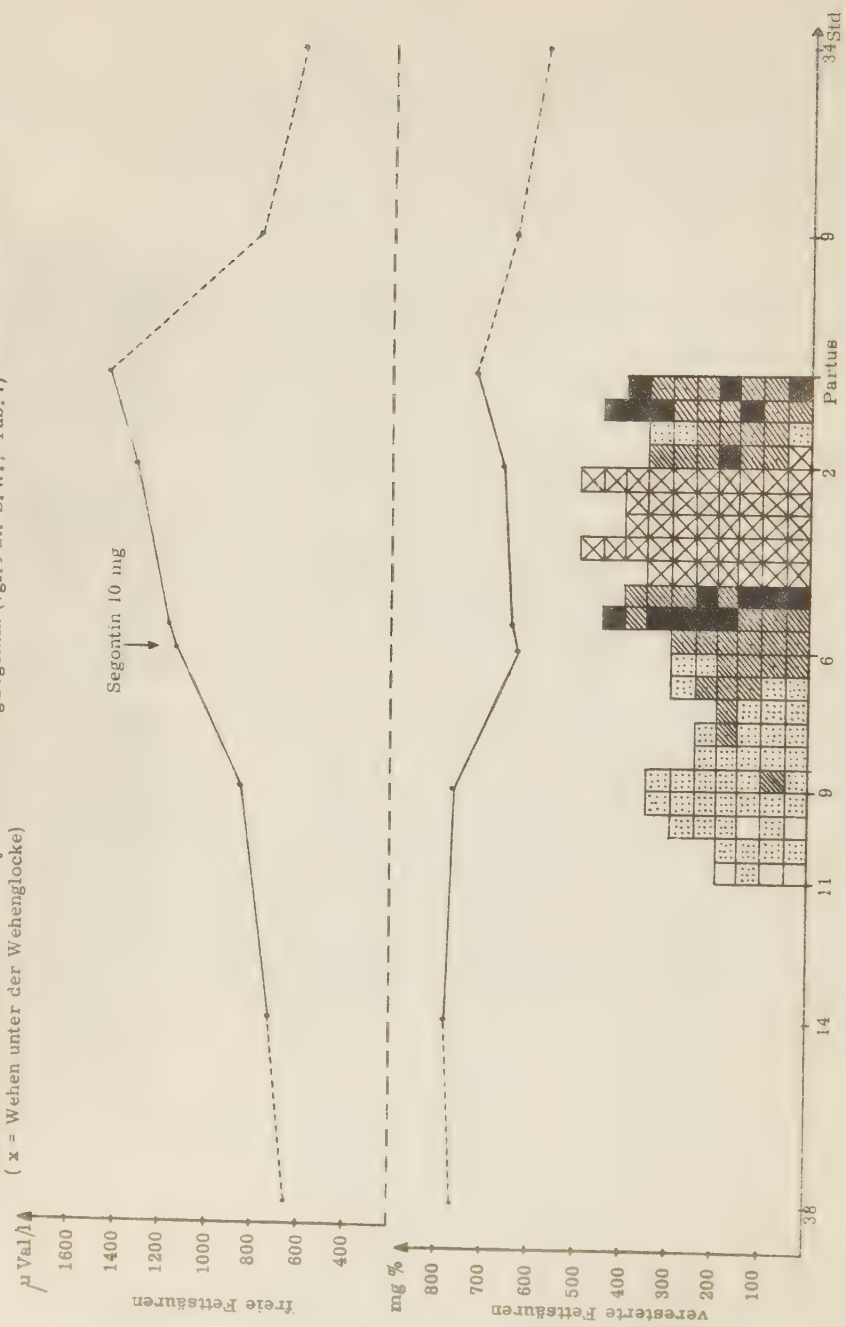


Abb. 3

Plasmaspiegel der freien u. veresterten Fettsäuren vor, während und nach der Geburt föhrender Wehentätigkeit sowie vor und 30 Min. nach i. v. Injektion von 10mg Segontin (vgl. Pat. S. W., Tab. 7)
(x = Wehen unter der Wehenglocke)



In einem 2. Versuch (Pat. XIX, Abb. 9) bleibt die Wehenfrequenz bei geringgradiger Zunahme der Wehendauer - während der ersten 30 Minuten post injectionem unverändert. Anschließend nehmen Wehenfrequenz und -dauer zu. Auch hier läßt sich mit Segontin keine fettsäure-senkende Wirkung erzielen.

Die anfängliche Divergenz der Kurven vermittelt den Eindruck, als ginge der Anstieg der freien Fettsäuren auf Kosten der veresterten. Dies würde die hydrolytische Spaltung der Triglyceride voraussetzen. Bei Erwägung dieser Möglichkeit erhebt sich jedoch die Frage, wieso es dann mit der Intensivierung der Wehentätigkeit wieder zu einer Konzentrationszunahme der veresterten Fettsäuren kommen kann. Dagegen steht außerdem die bisher stets gemachte Beobachtung, wonach mit dem Anstieg der freien Fettsäuren unter der Geburt regelmäßig auch eine Zunahme der veresterten parallel geht.

Zusammengefaßt soll folgendes festgehalten werden: Wenn sich auch eine Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Depot der veresterten - zumindest während des initialen Anstiegs der freien Fettsäuren - nicht ausschließen läßt, so müssen neben dieser Reserve noch andere zur Verfügung stehen. Die weitere Erörterung dieser Frage soll der Diskussion vorbehalten bleiben.

Die Patientin XX (Abb. 10) zeigt auf die Segontininjektion hin ebenfalls keine quantitative Veränderung im Plasmaspiegel der freien Fettsäuren. Der Rückgang der Wehenfrequenz zwischen 60 und 90 Minuten post injectionem liegt außerhalb des zeitlich begrenzten Wirkungsbereiches des Segontins und dürfte mit großer Wahrscheinlichkeit dem Dolantin zuzuschreiben sein.

Es bleibt festzustellen, daß der konzentrationssteigernde Effekt von Segontin auf die freien Fettsäuren im Plasma, über den BRAUNFELDMAN und MURPHY berichten, in vorliegender Arbeit nicht bestätigt werden konnte. Die Antwort auf die Frage nach dem ursächlichen Zusammenhang dem Abhängigkeitsverhältnis Wehentätigkeit und Plasmaspiegel der freien Fettsäuren muß daher offengelassen werden.

Abb. 10

Plasmakonzentrationen d. freien u. veresterten Fettsäuren während und nach geburtsauslösender Wehentätigkeit u. Applikation von 10mg Segontin u. 100mg Dolantin (vgl. Pat. V.G., Tab. 7)

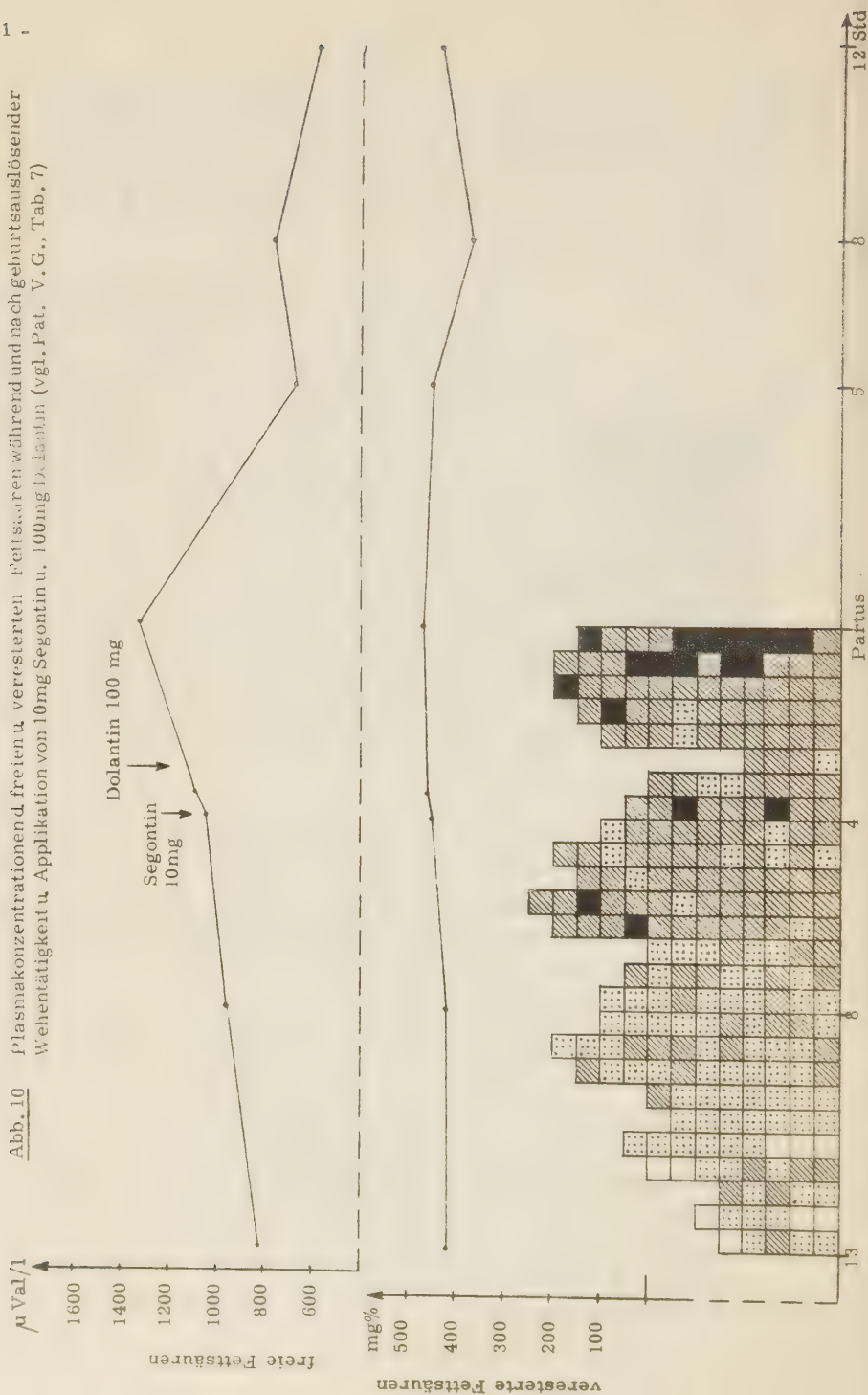


Tabelle 6: Fettsäurewerte vor, während u. nach stattdauerher Wertentätigkeit u. Geburt (v. l. Abb. 5, 6 u. 7)

	Tage prae u. post part. Stund. " " "	6 140	5 ---	92	1 89	4 87	83	80	3 68	2 ---	1 ---	Partus ---	1 ---	2 42	3 ---	5 100
ad II	Freie Fettsäuren (uVal $\frac{1}{2}$)	798	---	935	1335	1265	1078	891	880	---	---	1738	---	1100	---	770
D.B.	Verest. Fettsäuren (m $\frac{1}{2}$)	545	---	511	445	459	522	480	624	---	---	678	---	448	---	431
Syntoc.-Tropf																
ad XXIV F.A.	Tage post part. Zeit	---	---	---	---	---	---	8	10	14	18	Partus 22	1	2	3	4
	Freie Fettsäuren	---	---	---	---	---	---	748	792	946	770	1344	---	704	---	627
	Verest. Fettsäuren	---	---	---	---	---	---	787	806	859	774	868	---	642	---	543
XVII Do.L.	Tage prae u. post part. Zeit	---	---	---	---	---	---	---	1	8	10	Partus 12	1	2	3	4
	Freie Fettsäuren	---	---	---	---	---	---	---	658	770	957	1441	---	583	---	572
	Verest. Fettsäuren	---	---	---	---	---	---	---	610	672	660	680	---	484	---	440

Tabelle 7: Fettsäurewerte während protrahierter Perentität und Begentinjektionen (v. l. Abb. 8, 9 u. 10)

	Stunden prae u. post part. Freie Fettsäuren (uVal $\frac{1}{2}$)	19	16	13	10	6	12	6	3	Partus ---	3	6	---	---	---	---
XVIII R.G.	Verest. Fettsäuren (m $\frac{1}{2}$)	792	1078	1265	1188	1210	1232	1320	1320	1518	1287	968	---	---	---	---
XIX S.W.	Stunden prae u. post part. Freie Fettsäuren	623	615	608	692	681	671	672	672	784	729	528	---	---	---	---
	Verest. Fettsäuren	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Verest. Fettsäuren	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
XX V.G.	Stunden prae u. post part. Freie Fettsäuren	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Verest. Fettsäuren	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Verest. Fettsäuren	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Geht man weiterhin von der Annahme aus, daß Wehentätigkeit und freie Fettsäuren in einer Beziehung zueinander stehen, so stellt sich die Frage, warum im vorliegenden Fall der Rückgang der Wehentätigkeit ohne Einfluß auf den Plasmaspiegel der freien Fettsäuren bleibt. Der in allen Versuchen zu beobachtende allmähliche postpartale Abfall der Fettsäurespiegel über Stunden und Tage legt es nahe, daß die Zeitdauer relativer Wehenberuhigung von 30 Minuten zu kurz ist, um Rückwirkungen auf den Spiegel der freien Fettsäuren zu haben.

5. FREIE UND VERESTERTE FETTSÄUREN VOR, WÄHREND UND NACH DURCH NAHRUNGSKARENZ AUSGELÖSTER WEHENTÄTIGKEIT

War es in der vorausgegangenen Versuchsreihe nicht gelungen mittels Segontin die Plasmakonzentration der freien Fettsäuren zu senken und dadurch die Wehentätigkeit zu stoppen, so soll nun der umgekehrte Weg beschritten werden. Das heißt, es soll versucht werden durch Erhöhung des Plasmaspiegels der freien Fettsäuren eine Wehentätigkeit in Gang zu bringen. Aus der Literatur lassen sich dazu zwei interessante Beobachtungen entnehmen:

Einmal weisen mehrere Autoren (33 - 35) auf einen Konzentrationsanstieg der freien Fettsäuren nach 24- und mehrstündigem Fasten hin und zum anderen konnte HOFF (36) bei präeklampsischen Schwangeren, denen weder Nahrung noch Flüssigkeit zugeführt wurden, häufig das Auftreten leichter Kontraktionen beobachten.

Befanden sich dabei die Patientinnen am Ende der biologischen Schwangerschaftsdauer, so kam es meist zu regelmäßiger Wehentätigkeit, die zur Geburt führte. War die biologische Tragzeit nicht beendet, ließen sich auch durch noch solanges Fasten keine Wehen auslösen. HOFF propagierte die 48stündige Fastenkur als ein biologisches Verfahren zur künstlichen Geburtseinleitung.

Tabelle 8: Änderungen der Plasmakonzentration der freien (in $\mu\text{Val/l}$) und veresterten Fettsäuren (in mg%) durch Nahrungskarenz (vgl. Abb. 11 und 12)

XXI	Stunden präe u. post part.														Kontrolle	14 - 30
	82	58	46	34	28	24	21	18	14	10	4	1	1	1		
B.l.		nil													→	
	Freie Fettsäuren	572	528	1144	1089	1452	1661	1661	1523	1260	1518	1540	1409	855		
	Veresterte Fettsäuren	486	479	379	333	404	309	357	328	351	335	397	382	422		21
XXII	Stunden präe u. post part.				99	75	63	51	47	43	39	2	1	1	→	21
					nil											
F.k.	Freie Fettsäuren				528	572	968	1067	1210	671	594	660	1881	715		21
	Veresterte Fettsäuren				424	495	512	574	567	636	521	379	387	397		

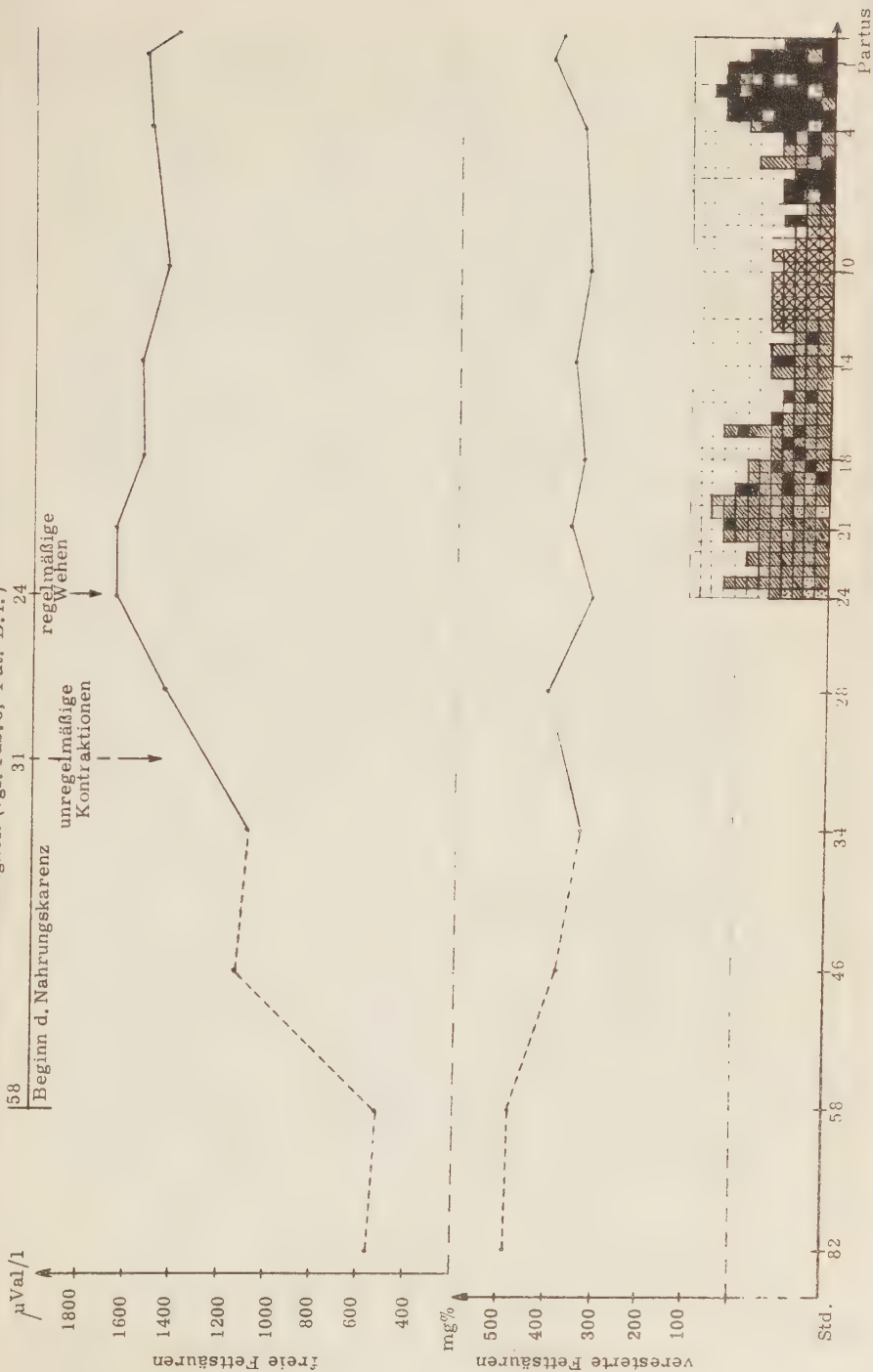
Später berichtet ELERT (37) über eine Erfolgsquote von 95 % mit der HOFF'schen Hunger- und Durstkur. GÖDEL (38) empfiehlt zur Geburtseinleitung die 2 tägige Fastenkur nach HOFF in Verbindung mit den üblichen physikalischen Einleitungsmethoden, wie Abführen mit Rizinusöl, Einlauf und warmes Vollbad, oder in Kombination mit Sekalepräparaten.

Wenn HOFF damals auf der Suche nach einer Erklärung für die wehenauslösende Wirkungsweise der Fastenkur unter anderem annahm, es müßten sich durch die Nahrungskarenz die Glycogenreserven der Leber erschöpfen und ein Abbau von Depotfett und Zelleiweiß eintreten, so kam er damit in beträchtliche Nähe dessen, was wir heute über diese Zusammenhänge wissen. In der Tat setzt nach der Erschöpfung der Leberglycogenreserven unter dem Einfluß lipolytischer Fermente ein verstärkter Abbau von Depotfett ein. Dieser wiederum führt zum Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma. Bemerkenswert ist also auch hier das Zusammentreffen der beiden Faktoren: Konzentrationserhöhung der freien Fettsäuren und Wehenbeginn.

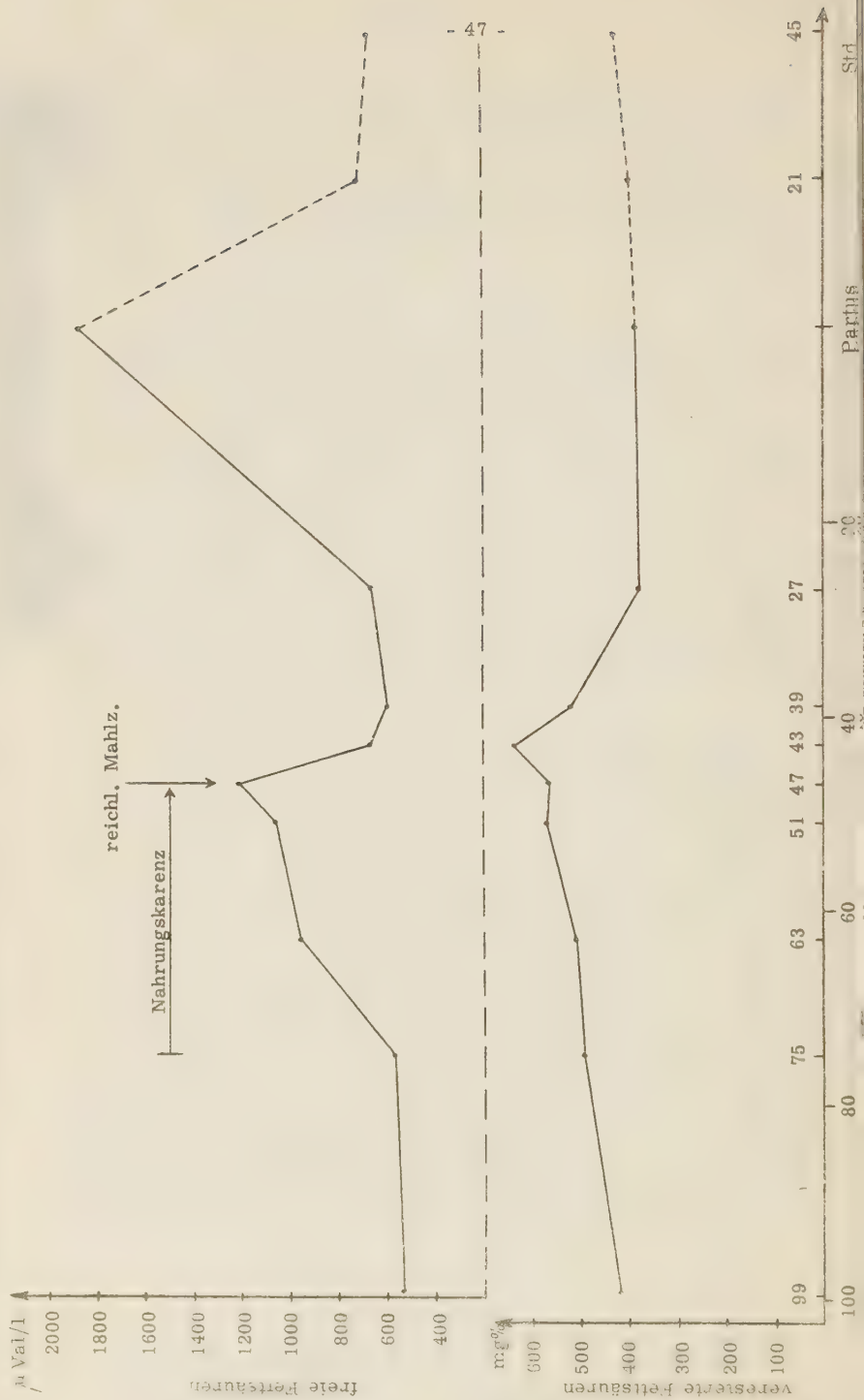
In Tabelle 8 und den Abbildungen 11 und 12 sind die Ergebnisse von zwei Schwangeren dargestellt, die bereit waren, sich für die Dauer von 48 Stunden jeglicher Nahrung und Flüssigkeit zu enthalten. Beide hatten den errechneten Geburtstermin um 14 Tage überschritten.

Bei der 24jährigen Erstgebärenden B.I. (Abb.11) kommt es bereits nach 12stündiger Hungerperiode zu einer Konzentrationserhöhung der freien Fettsäuren um mehr als das Doppelte des Ausgangswertes. Auf der Seite der veresterten Fettsäuren geht dies mit einer Verminderung des Plasmaspiegels einher. Bei dieser Divergenz der Plasmakonzentrationen schwanken die Relationen der freien zu den veresterten Fettsäuren zwischen 4:1 und 9:1. Während der 24-Stundenwert der freien Fettsäuren sich annähernd auf dieser Höhe hält, zeigen die veresterten Fettsäuren einen weiteren Abfall. Besonders instruktiv ist der nun erfolgende steile Anstieg der freien Fettsäuren, währenddessen -

Abb. 11. Freie (in $\mu\text{Val/l}$) u. veresterte Fettsäuren (in $\text{mg}\%$) vor u. während 58stündiger Nahrungskarenz und zur Geburt führender Wehentätigkeit (vgl. Tab. 8, Pat. B. I. I.)



Freieu. veresterte Fettsäuren vor und während 28stündiger Fastenkur, nach reichlicher Nahrungszufuhr, unter der Geburt und im Wochenbett (vgl. Tab. 8, Pat. F. R.)



27 Stunden nach Beginn der Nahrungskarenz - die ersten unregelmäßigen Kontraktionen auftreten. Parallel dazu läuft ein geringerer Anstieg der veresterten Fettsäuren, die im weiteren Verlauf der Wehentätigkeit ein wechselndes Verhalten zeigen und erst in der Austreibungsperiode wieder eine Zunahme erfahren. Unter fortschreitendem Konzentrationsanstieg der freien Fettsäuren kommt es schließlich nach 34stündiger Fastenkur zur Auslösung einer regelmäßigen Wehentätigkeit. Diese führt 24 Stunden später zur Geburt. Nicht die Geburt, sondern der Eintritt regelmäßiger Wehen fällt diesmal zusammen mit dem Kurvengipfel der freien Fettsäuren. Gleichzeitig weisen die veresterten Fettsäuren ihr Konzentrationsminimum auf. Durch die lange Eröffnungsperiode der Erstgebärenden verlängerte sich die Gesamtdauer der Nahrungskarenz auf 58 Stunden. Es braucht nicht erwähnt zu werden, welch ungeheuerer Belastung bis nahe an die Erschöpfungsgrenze dies für die Kreißende bedeutete. Inwieweit der zwischenzeitliche Rückgang der Wehenfrequenz im Partogramm und die diesem zugeordnete leicht fallende Tendenz der freien Fettsäuren darauf zurückzuführen sind, muß offengelassen werden. Der Anstieg der freien Fettsäuren in der Austreibungsperiode erreicht nicht mehr den Initialgipfel bei Wehenbeginn. Auf den dem Wehenbeginn zeitlich vorausgehenden Anstieg der freien Fettsäuren und die sich daraus ergebenden Rückschlüsse wurde bereits an anderer Stelle eingegangen.

Die zweite Patientin F.R. (Abb.12) hielt die Fastenkur nur 28 Stunden durch. Auch hier weist die 12 Stunden nach Beginn der Nahrungskarenz bestimmte Konzentration den größten Anstieg der freien Fettsäuren auf. Die veresterten Fettsäuren zeigen diesmal keine Verminderung ihrer Plasmakonzentration, sondern ebenfalls eine Zunahme. Auf die reichliche Mahlzeit hin erfolgt ein steiler Abfall der freien und erwartungsgemäß ein Anstieg der veresterten Fettsäuren. Der 8 Stunden post coenam für die freien Fettsäuren ermittelte Wert reicht nahe an deren Ausgangskonzentration heran. Der Vergleich der beiden Kurvengipfel der freien Fettsäuren legt die subjektive Deutung nahe, es habe der

durch die 28stündige Dauer der Nahrungskarenz herbeigeführte Konzentrationsanstieg nicht ausreicht, um eine Wehentätigkeit auszulösen.

6. DER EINFLUSS VON PHOSPHATIDINFUSIONEN AUF DEN PLASMASPIEGEL DER FREIEN UND VERESTERTEN FETTSÄUREN

Bei Kaninchen mit einer normalen Trächtigkeitsdauer von 32 Tagen konnte JAISLE (1) zwischen dem 21. und 28. Tag der Tragzeit durch Infusion von 300 - 400 mg Cholinphosphatiden pro kg Körpergewicht in mehr als 50 % der Fälle Würfe herbeiführen. Beim Schaf gelang es ihm durch Infusion von 8 g essentieller Phosphatide, das Tier 14 Tage vor dem errechneten Wurftermin zum Lammen zu bringen. Dabei zeigten in erster Linie die aus Sojabohnen hergestellten Cholin- in einem Falle aber auch die synthetisch erzeugten Äthanolaminphosphatide eine uterotrope Wirkung. Erstere enthalten ungesättigte, letztere gesättigte Fettsäuren. Unterschiedlich waren die Ergebnisse in bezug auf die Auslösung einer koordinierten, zur Geburt führenden Wehentätigkeit bei schwangeren Frauen, die den errechneten Geburtstermin überschritten hatten.

Es soll deshalb im folgenden der Frage nachgegangen werden, welche Auswirkungen Phosphatidinfusionen auf den Spiegel der freien und veresterten Fettsäuren haben.

Zu diesem Zweck erhielten 3 Schwangere insgesamt 4 Phosphatidinfusionen verabreicht. Infundiert wurden jeweils 1000 ml einer pyrogenfreien Phosphatidemulsion, die 1,5 % Sojaphosphatide und 5 % Sorbitol enthielt. Die aus Sojabohnen gewonnenen Phosphatidextrakte bestehen zu 2/3 aus Cholinphosphatiden (Cholinphosphorsäurediglyceridestern).

(Freie Fettsäuren in $\mu\text{Val/l}$, veresterte Fettsäuren in $\eta\%$)

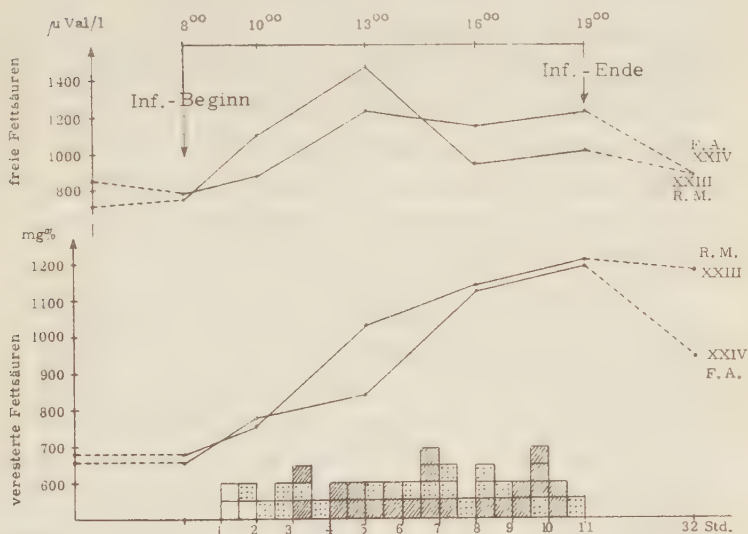
XXIII	Tage prae u.	21	19				18	16	13	10	5	4	2	Partus	2	4
	post part.	8 ^W	8	10	13	16	19	8	8	10 ^W	14 ^W	8	8	10	12	8
	Zeit	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Medikation	—	Phosphatidtropf				—	—	—	—	—	—	9 ^W WB	—	—	—
	Fr. Fettsäuren. Anstieg in %	715	759	1122	1485	946	1023	880	682	672	825	814	803	Phosphatid-Tropf too	100	849
R.M.	d. Ausgangsw.	—	—	47,8	25,7	24,6	34,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Ver. Fettsäuren. Anstieg in %	678	681	761	1029	1143	1212	1183	659	634	806	826	792	1136	1068	920
	d. Ausgangsw.	—	—	11,7	51,1	67,8	78	—	—	—	—	—	—	43,4	—	—
	Tage prae u.	—	4				3	2	1	Partus	2	4				
XXIV	post part.	—	—	—	—	—	8 ^W	8	10	13	16	19	8	—	22	8
	Zeit	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Medikation	—	—				—	—	—	—	—	—	—	Syntoc.-Tropf	—	—
	Fr. Fettsäuren. Anstieg in %	—	—	—	—	—	858	770	891	1243	1155	1232	880	748	792	946
	d. Ausgangsw.	—	—	—	—	—	—	—	15,7	61,4	50	60	—	—	—	—
F.k.	Ver. Fettsäuren. Anstieg in %	—	—	—	—	—	661	656	778	840	1138	1197	945	787	806	859
	d. Ausgangsw.	—	—	—	—	—	—	—	18,6	28	73,5	82,5	—	—	—	—
	Tage prae u.	—	4				3	2	1	Partus	2	4				
	post part.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
F.k.	Zeit	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Medikation	—	—				—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Fr. Fettsäuren. Anstieg in %	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	d. Ausgangsw.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Ver. Fettsäuren. Anstieg in %	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
d. Ausgangsw.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Anmerkung: Ausgangswerte sind unterstrichen, WB = Wehenbeginn

Den Terminberechnungen und Kriterien des Körpergewichts und Leibesumfangs zufolge soll die Patientin R. M. (Tab. 9, Abb. 13) den Geburtstermin bereits überschritten haben. In Wirklichkeit befindet sie sich zum Zeitpunkt der Infusion am 19. Tag ante terminum. Das 50,5 cm große und 3580 g schwere Kind weist bei der Geburt alle Zeichen normaler Reife auf. Einen Anhalt für eine Übertragung bietet es nicht. Die Schwangere R. M. erhält 219 mg Sojaphosphatide/kg Körpergewicht infundiert. Während der 11stündigen Infusionsdauer werden die Fettsäurespiegel in 2 - 3 stündigen Abständen bestimmt und durch die Kurven XXIII in Abb. 13 dargestellt. 5 Stunden nach Infusionsbeginn reagieren die freien Fettsäuren mit einem steilen Konzentrationsanstieg auf 95,7 % ihres Ausgangswertes, was annähernd einer Verdopplung gleichkommt. Innerhalb der nächsten 3 Stunden erfolgt ein ebenso steiler Abfall, so daß der 8 - Stundenwert nur noch 24,6 % höher liegt als der Ausgangsspiegel. Am Infusionsende bewegt sich der Frei-Fettsäurespiegel um 34,8 % über dem zu Beginn der Infusion. Das während der Phosphatidinfusion vorübergehend erreichte Konzentrationsmaximum von 1485 μ Val bleibt hinter dem später unter der Geburt auftretenden Anstieg (1678 μ Val) um 193 μ Val zurück. Daraus ließe sich folgern, daß der Konzentrationsanstieg nicht steil genug war bzw. lange genug vorhielt, um Wehen auszulösen. Wenn JAISLE andererseits betont, der schwangere Uterus müsse seine Wehenreife erlangt haben, um auf Phosphatide mit Kontraktionen zu reagieren, so erklärt sich auch daraus das Ausbleiben jeglicher Wehentätigkeit am 19. Tag vor der Geburt.

Der Verlauf der Kurven XXIV und die darunter verzeichnete Wehentätigkeit in Abb. 13 zeigen die Verhältnisse bei der Patientin F. A. . Es handelt sich dabei um eine VI. - Para mit 21 Tage über die errechnete Tragzeit fortbestehender Gravidität. 3 Tage nach der Infusion von 197 mg Sojaphosphatiden/kg Körpergewicht kommt es zur Geburt eines 52 cm großen und 3485 g schweren Kindes, das ausgeprägte Waschfrauenhände aufweist. Auch hier erreichen die freien Fettsäuren ihr Konzentrations-

Abb. 13: Wirkung von Phosphatidinfusion auf die Fettsäurespiegel Schwangerer bei Applikation von 219mg Sojaphosphatiden/kg Körpergewicht (Pat. R. M. XXIII) bzw. 197mg/kg Körpergewicht (Pat. F. A. XXIV). Unten verzeichnete Wehentätigkeit ist der Pat. F. A. XXIV zugeordnet (vgl. Tab. 9).



maximum 5 Stunden nach Infusionsbeginn. Dieses liegt jedoch nur 61,4 % über dem Ausgangswert. Im 8-Stundenwert zeigen die freien Fettsäuren einen wesentlich geringeren Abfall ihres Plasmagehalts auf nur 50 % über dem Ausgangsspiegel. Das Infusionsende bringt wieder einen Anstieg auf 60 %. Die niederfrequenten kurzen bis mittellangen Wehen führen nicht zu einer Eröffnung des Muttermundes. Mit dem Infusionsende sistieren die Wehen.

In beiden Fällen zeigen die veresterten Fettsäuren während der gesamten Infusionsdauer eine beständige Zunahme ihrer Plasmaspiegel und liegen bei Infusionsende um 78 und 82,5 % über den Ausgangswerten. Der Kurvenverlauf der Patientin F. A. unterscheidet sich nur durch die Erniedrigung des 5-Stundenwertes von dem der Patientin R. M.

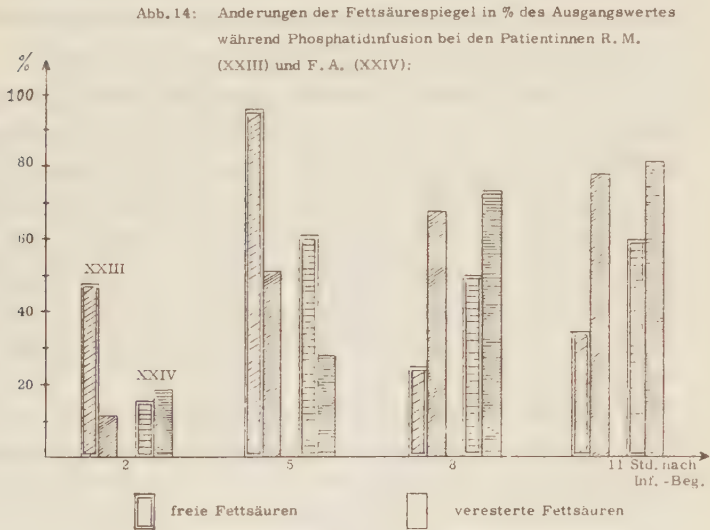
Bei den weiteren 2 Phosphatidinfusionen werden die Fettsäurespiegel nur vor Beginn und am Ende der Infusion bestimmt:

Die Schwangere R. M. erhält am 5. Tag ante partum ihren zweiten Phosphatidtropf über 10 Stunden verabreicht, dem anschließend 500 ml Glucoselösung mit 3 V.E. Syntocinon substituiert nachfolgen. Am Ende der Infusion beträgt der Anstieg der freien Fettsäuren 37 % und der der veresterten 43,4 % des Ausgangswertes. Auf den Syntocinontropf erfolgt 3 Stunden später ein signifikanter Abfall der freien Fettsäuren, mit dem der vor Infusionsbeginn ermittelte Ausgangswert um 23,7 % unterschritten wird (Tab. 9, XXIII).

3 Wochen nach dem errechneten Geburtstermin liegen bei der Schwangeren Re. M. (Tab. 9, ad. I) die freien Fettsäuren vor der Infusion mit 341 μ Val an der unteren Grenze des normalen Konzentrationsbereichs. Bei Infusionsende steigen sie auf 638 μ Val und verzeichnen damit eine Zunahme um 87,1 %. Demzufolge läßt sich durch Phosphatidinfusion der Spiegel der freien Fettsäuren nicht auf ein vorbestimmtes annähernd gleich hohes Niveau heben, sondern die Konzentrationszunahme ist abhängig von der Höhe des Ausgangsspiegels. Parallel zu den freien steigen die veresterten Fettsäuren um 99,5 % des Ausgangswertes. Die infundierte Phosphatidmenge beträgt bei dieser Patientin 237 mg/kg Körpergewicht. Eine Wehentätigkeit tritt bei beiden Schwangeren nicht auf.

Aus dem Vergleich der Tabelle 9 lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Während der Phosphatidininfusionen werden bei allen 3 Schwangeren die später unter der Geburt auftretenden Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren nicht erreicht. Dagegen überschreiten die veresterten Fettsäuren ihre geringen Anstiege unter der Geburt beträchtlich. Ihr Konzentrationsanstieg bleibt jedoch ohne Einfluß auf das Auslösen einer Wehentätigkeit. Im Falle der Patientin F. A. reichen die Werte der freien Fettsäuren annähernd an den unter der Geburt ermit-

teilten Spiegel heran und führen zu niederfrequenten kurzen und mittellangen Wehen. Bei den Patientinnen R. M. und F. A. ist der Anstieg der freien Fettsäuren 5 Stunden nach Infusionsbeginn vorübergehend größer als der der veresterten. Dennoch sind es in allen Fällen die veresterten Fettsäuren, die durch die Phosphatidinfusionen die beständigere und am Infusionsende größte Zunahme ihrer Konzentration erfahren.



VII. DISKUSSION

Das eindrucksvollste Resultat der vorausgehenden Untersuchungen ist der Konzentrationsanstieg der freien Fettsäuren während der Wehentätigkeit und Geburt auf das Doppelte bis Dreifache des Ausgangsspiegels und ihre Rückkehr zum Ausgangsniveau nach der Geburt.

Mit der Feststellung dieses vorübergehenden Konzentrationsanstiegs stellt sich die Frage nach dem Ort und Vorgang der Fettsäure-Freisetzung in die Blutbahn und ihrer Elimination aus dem Plasma: Bei Inkubationsversuchen ließen sich unter Einwirkung verschiedener hormoneller Stoffe freie Fettsäuren aus Fettgeweben in das umgebende Medium freisetzen (39 - 55). In vivo erfolgt die Freisetzung aus den Körperfettdepots in die Blutbahn, was sich in einer Konzentrationserhöhung der freien Fettsäuren im Plasma äußert (53, 55 - 68). Gestützt wird dieser Vorgang durch Tierexperimente, in denen die Zusammensetzung der freien Fettsäuren im Plasma im wesentlichen der von Depotfetttriglyceriden entspricht (86). Sollten spätere Untersuchungen eine intravasale Triglyceridspaltung oder eine direkte Resorption der freien Fettsäuren aus dem Magen-Darmkanal ergeben, so dürfte diesen Prozessen gegenüber der Depotfett-Lipolyse nur eine geringe Bedeutung zukommen.

Das Interesse zahlreicher Untersucherteams richtet sich auf die hormonale Steuerung des Fettstoffwechsels. Unter den Hormonen, denen lipolytische Wirkungen zugeschrieben werden, stehen Adrenalin und Noradrenalin (33, 42 - 47, 66 - 68, 79, 80), Glucagon (45 - 50), Thyroxin bzw. Trijodthyronin (52) sowie ACTH (45 - 48, 54 - 58), STH 34, 59 - 64), TSH (51) und synthetisches Oxytocin (23) im Vordergrund. In eigenen Untersuchungen ließ sich durch Applikation von 1 1/2 und 3 V.E. Syntocinon sowohl vor als auch während der Wehentätigkeit kein Konzentrationsanstieg der freien Fettsäuren nachweisen. Diese Dosen

wurden den Schwangeren jedoch als Tropfinfusion in 500 ml 5 %iger Glucoselösung verabreicht. Es muß daher angenommen werden, daß hierbei die Glucose dem von BURT und Mitarb. (23) beschriebenen fettsäurefreisetzenden Effekt des Oxytocins entgegenwirkte. Den gleichen methodischen Fehler begingen KONTTINEN und Mitarb. (17), so daß auch ihr negatives Ergebnis nicht zu verwerten ist.

Bisher ließ sich nicht klären, ob die lipolytische Wirkung der oben genannten Hormone eine unmittelbare ist, oder auf dem Wege über eine erhöhte Lipase- bzw. Phosphorylaseaktivität zustande kommt.

In sehr exakten Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß der Spiegel der freien Fettsäuren während körperlicher Belastung durch Muskularbeit ansteigt (21, 24, 76 - 78). In vorliegender Arbeit fand sich dieser Anstieg während der Wehentätigkeit. Berücksichtigt man hierbei, daß die freien Fettsäuren als Indikatoren des Lipoidstoffwechsels gelten, so liegt die Erklärung nahe, daß der Organismus aus dem Lipoidstoffwechsel einen Teil seines Energiebedarfs für die enorme Arbeitsleistung unter der Geburt deckt. Diese Hypothese wird durch eine Reihe Untersuchungen anderer Autoren erhärtet:

So tritt z. B. stets eine Konzentrationsverminderung der freien Fettsäuren ein, sobald dem Organismus andere energiereiche Substrate zugeführt werden. Diese Wirkung zeigen am deutlichsten Glucoseinfusionen (33, 79, 83, 84). Weniger ausgeprägt ist sie bei Alanin-, Leucin- und Glutaminsäureapplikation (87). Auch während der Wehentätigkeit läßt sich dieser Effekt auslösen (16). Tritt umgekehrt ein Mangel an diesen Substraten auf, so steigen die freien Fettsäuren an (33 - 35). Wird dieser Mangel durch langzeitige Nahrungskarenz forciert, und anschließend eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit verabreicht, so erfolgt auf den exzessiven Fettsäureanstieg ein ebenso steiler Abfall (79, 92).

BERNSMEIER und RUDOLPH (88, 89) kamen anhand von Bestimmungen des respiratorischen Quotienten und der arterio-coronarvenösen Substratdifferenzen bei Untersuchungen über die Substratversorgung des Herzmuskels zu folgenden Ergebnissen: Der Glucoseverbrauch des Myocards beträgt nur etwa $1/5$ des gesamten Substratumsatzes. Die freien Fettsäuren sind wichtige Energielieferanten, sie bestreiten 60 - 80 % des Substratbedarfs. Ihr prozentualer Anteil am Gesamt - O_2 - Verbrauch des nichtbelasteten Herzens liegt bei 79 %. Bei Gegenüberstellungen der arteriellen Fettsäurekonzentrationen und der utilisierten Mengen fanden die gen. Autoren eine Proportionalität zwischen beiden Faktoren. Sie schlossen daraus, daß die Aufnahme der freien Fettsäuren durch die Muskulatur von der arteriellen Konzentration reguliert wird. Eine Extraktion von veresterten Fettsäuren, Cholesterinen, Phospholipiden und Glycerin durch den Herzmuskel konnten sie nicht feststellen.

Schwedischen Autoren (90), die zu ähnlichen Ergebnissen kamen, gelang es näher zu klassifizieren, daß es hauptsächlich die ungesättigten C 18 - Fettsäuren sind, die vom Herzmuskel genutzt werden.

Die freien Fettsäuren, die für den Energiebedarf in der Muskulatur oxydiert werden (69 - 71) und zwar innerhalb weniger Minuten (72 - 75), besitzen eine hohe und schnell variable Umsatzrate (22). Ihre biologische Halbwertszeit beträgt nur 2 - 4 Minuten (34, 66, 72). Die Umsatzrate radioaktiv markierter Palmitinsäure $1-C^{14}$ ist während Arbeitsbelastung größer als unter Ruhebedingungen (75). Parallel mit jeder physischen Belastung geht eine Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin in das Blut (82). Nach übereinstimmender Ansicht vieler Autoren kommt gerade diesen beiden Stoffen die größte Bedeutung beim Ablauf lipolytischer Prozesse zu. Einige gehen dabei soweit, die Lipolyse ganz der Wirkung dieser Amine zuzuschreiben (66, 78 - 81). Dabei werten sie die Freisetzung der freien Fettsäuren bei der Lipolyse analog dem Vorgang der Glycogenolyse mit nachfolgender Hyperglycämie (67).

Der rasche Ablauf lipolytischer Prozesse versetzt den Organismus in die Lage, kurzfristig auf dem Blutwege Energiereserven für Stoffwechselzwecke zur Verfügung zu stellen. Wie BOHLE und Mitarb. (22) ausführen, können die freien Fettsäuren durch Kopplung an Albumine leicht Gewebsschranken passieren und direkt verbrannt werden. In welchem Ausmaß sie für Stoffwechselzwecke herangezogen werden, hängt davon ab, ob die verfügbaren Kohlenhydratreserven ausreichen die energetischen Ansprüche des Organismus zu decken. Sinkt im Falle von Nahrungskarenz der Blutzuckerspiegel ab, so ist eine Konzentrationszunahme der freien Fettsäuren im Blut die Folge, wie das bei den Patientinnen B.I. und F.R. beobachtet werden konnte.

Für einen erhöhten Fettsäureumsatz während der Geburtsarbeit spricht auch der Anstieg der Ketonkörper im Blut, der bei der Mehrzahl der untersuchten Schwangeren unter der Geburt nachgewiesen werden konnte. Über eine Ketonämie während der Eröffnungs- und Austreibungsperiode berichten auch FAHLBERG und MARGOLIN (91).

So wie Arbeitsbelastung und Stressituationen über eine vermehrte Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin zu einem Anstieg der freien Fettsäuren führen, so läßt sich den Versuchen von HAMLIN und Mitarb. (68) zufolge der gleiche Effekt durch direkte Reizung des sympathischen Nervensystems auslösen. Mit der Umkehrung dieses Versuchs konnten Mc ELROY und SPITZER (85) diese Beobachtung bestätigen, indem sie nachwiesen, daß Substanzen, die das adrenergische Nervensystem blockieren, den Plasmaspiegel der freien Fettsäuren senken. Unruhe, Angst (65, 66) und Schreckzustände (67) werden damit ebenso wie die enorme Muskularbeit während der Eröffnungs- und Austreibungsperiode zu Faktoren, die den Spiegel der freien Fettsäuren ansteigen lassen.

Neben diesen Gesichtspunkten, die den Fettsäureanstieg aus der Stoffwechselsituation zu erklären suchen, soll noch auf die Bedeutung

hingewiesen werden, die den freien Fettsäuren als membranaktiven Substanzen zukommt. JAISLE (1) geht hier von der Voraussetzung aus, daß die Erregung einer Muskelfaser gleichbedeutend ist mit der Depolarisation ihrer Zellmembran. Diese wiederum beruht auf Kationenwanderungen durch die lipoidhaltige Membran. Bei der guten Lipidlöslichkeit der Fettsäuren und ihrem Vermögen mit Kationen, wie Natrium und Kalium, Salze zu bilden, wäre es vorstellbar, daß die Fettsäuren gleichsam das Vehikel für den Ionenaustausch an der Zellmembran darstellen. Quantitative Unterschiede ihres Vorhandenseins an den Membranen der glatten Muskelfasern würden so die Erregbarkeit der Uterusmuskulatur wechselnd stark beeinflussen. Diese Hypothese bietet eine Erklärung für die beiden Fälle der vorausgegangenen Untersuchungen, in denen der Anstieg der freien Fettsäuren vor dem Eintritt der Wehentätigkeit erfolgte.

VIII.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

1. Mit einem Mittelwert von $557,7 \pm 75 \mu\text{Val/l}$ für die freien und $310,8 \pm 37 \text{ mg \%}$ für die veresterten Fettsäuren bewegen sich die Fettsäurespiegel von 10 nichtschwangeren Frauen innerhalb der von anderen Autoren angegebenen Größenordnung.
2. Während der Geburt (Austreibungsperiode) steigen die Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren gegenüber den Mittelwerten in der Spätschwangerschaft um 47,4 % bis 231,5 % und fallen am 2.-4. Tag post partum wieder auf ihr Ausgangsniveau ab. Verglichen damit sind die Anstiege der veresterten Fettsäuren von 5,6 bis 31 % gegenüber den mittleren präpartalen Werten wesentlich geringer. Ihre Geburtsgipfel normalisieren sich in den meisten Fällen bereits am 2. Wochenbettstag.
3. Die Plasmaspiegel der freien Fettsäuren liegen in den letzten 3 Wochen vor der Geburt annähernd auf gleicher Höhe mit denen nichtschwangerer Frauen. Zur gleichen Zeit verzeichnen die Plasmakonzentrationen der veresterten Fettsäuren gegenüber denen nichtschwangeren Frauen eine Zunahme von 88 %.
4. Wehentätigkeit und Nüchternheit lassen die Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren ansteigen, Nahrungsaufnahme erhöht den Spiegel der veresterten Fettsäuren.
5. Die Ketonkörper-Extinktionswerte weisen bei 10 von 15 untersuchten Schwangeren einen Anstieg unter der Geburt bis zur Verdoppelung und darüber, gemessen an den präpartalen Ausgangswerten, auf. Die erhöhten Geburtswerte gleichen sich zwischen dem 2. und

4. Wochenbettstag ihrem präpartalen Niveau wieder an.

6. Mit dem Einsetzen der Wehen erfahren die freien Fettsäuren eine Zunahme ihrer Plasmakonzentration. In 2 Fällen geht ihr Anstieg dem Eintritt der Wehentätigkeit zeitlich voraus.
7. Bei normaler, in ihrer Frequenz und Intensität sich schnell steigender Wehentätigkeit streben die freien Fettsäuren kontinuierlich ihrem Konzentrationsgipfel unter der Geburt zu.
Nach dem initialen Anstieg bei protrahierter Wehentätigkeit halten sich die freien Fettsäuren während der Eröffnungsperiode annähernd auf gleich hohem Niveau und weisen erst in der Austreibungsperiode wieder eine Konzentrationszunahme auf.
Insgesamt verhalten sich die Konzentrationen der freien Fettsäuren proportional der Wehenfrequenz und -dauer im Partogramm.
8. Die veresterten Fettsäuren zeigen bei Wehenbeginn und fortschreitender Wehentätigkeit ein unterschiedliches Verhalten. Gemeinsam mit den freien Fettsäuren haben sie den Konzentrationsanstieg unter der Geburt.
9. Mit der HOFF'schen Fastenkur gelingt es bei einer Schwangeren unter progressivem Anstieg der freien Fettsäuren 27 Stunden nach Beginn der Nahrungskarenz unregelmäßige Kontraktionen auszulösen, die 7 Stunden später in regelmäßige Wehen übergehen. Die Wehentätigkeit dauert 24 Stunden und führt zur Spontangeburt.
10. Während Phosphatidinfusionen sind die Anstiege der veresterten Fettsäuren beständiger und am Infusionsende größer, als die der freien Fettsäuren. Ihr Konzentrationsanstieg bleibt ohne Einfluß auf das Auslösen einer Wehentätigkeit.

Zum Schluß der Arbeit gilt mein besonderer Dank Herrn Privatdozenten Dr. med. F. Jaisle für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Anregungen und die allzeit gezeigte Hilfsbereitschaft bei der Beschaffung der Literatur.

Herrn Professor Dr. med. H. Schwalm danke ich für die mir in seiner Klinik gebotene Arbeitsmöglichkeit, sein Interesse an der Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

IX.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) JAISLE, F.: Die Phosphatide und ihre Wirkung während der Schwangerschaft und bei Geburtsbeginn.
Habilitationsschrift (Würzburg 1963)
- (2) DOLE, V.P. and H. MEINERTZ: Mikrodetermination of Long-chain Fatty Acids in Plasma and Tissues.
J. biol. Chem. 235 (1960) 2595-2599
- (3) KONITZER, K. und B.E. WAHLER: Zur Frage der Verteilung der D-Fruktose-Metaboliten im Blut.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 241 (1961) 218-219
- (4) KONITZER, K., S. VOIGT und M. SOLLE: Eine einfache Methode zur kolorimetrischen Bestimmung der unveresterten langkettigen Fettsäuren im Plasma.
Acta biol. med. german. 12 (1964) 502-506
- (5) FEIGL, F., V. ANGER und O. FREHDEN: Über die Verwendung von Tüpfelreaktionen zum Nachweis von organischen Verbindungen.
Mikrochemie 15 (1934) 9-22
- (6) HILL, U.T.: Colorimetric Determination of Fatty Acids and Esters.
Analyt. Chemistry 19 (1947) 932-933
- (7) BAUER, F.C. jr. and E.F. HIRSCH: A new Method for the Colorimetric Determination of the Total Esterified Fatty Acids in Human Sera.
Arch. Biochem. 20 (1949) 242-250
- (8) BAUER, F.C. jr. and E.F. HIRSCH: Esterified Fatty Acid Levels in Normal Human Sera.
Arch. Biochem. 23 (1949) 137-140
- (9) WELLER, H.: Zur Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Blutserum unter besonderer Berücksichtigung der Hydroxamsäuremethode.
Klin. Wochenschr. 37 (1959) 951-957

- (10) FRIED, R. und J. HOEFLMAYR: Vereinfachte Methode zur Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Serum. Klin. Wochenschr. 41 (1963) 727-728
- (11) THIN, C. and A. ROBERTSON: The Estimation of Acetone Bodies. Biochem. J. 51 (1952) 218-223
- (12) PROCOS, J.: Modification of the Spectrophotometric Determination of Ketone Bodies in Blood Enabling the Total Recovery of β -Hydroxybutyric Acid. Clinical Chemistry 7 (1961) 97-106
- (13) EFFKEMANN, G.: Über Fettstoffwechselveränderungen vor dem Wehenbeginn bei normaler Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 159 (1935) 718-724
- (14) BOYD, E.M. and G. MYLKS jr.: A Superimposed Lipemia during Labor. Amer. J. Obstet. Gynec. 35 (1938) 160-164
- (15) PETERS, J. P., M. HEINEMANN and E. B. MAN: The Lipids of Serum in Pregnancy. J. clin. Invest. 30 (1951) 388-394
- (16) ŠABATA, V., Z. K. ŠTEMBERA, J. HODR, und M. NOVÁK: Die Wirkung von Glucoseinfusionen auf den Lipoid- und Kohlenhydratstoffwechsel der Gebärenden und der Frucht. Z. Geburtsh. Gynäk. 162 (1964) 253-264
- (17) KONTTINEN, A., T. PYÖRÄLÄ and E. CARPÉN: Serum Lipid Pattern in Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia. J. Obstet. Gynec. 71 (1964) 453-458
- (18) BERNSMEIER, A. und W. RUDOLPH: Die Fettsäuren im Stoffwechsel des Herzmuskels. Dtsch. Med. Wschr. 90 (1965) 743-749
- (19) RICH, C., E. L. BIERMANN and I. L. SCHWARTZ: Plasma Nonesterified Fatty Acids in Hyperthyroid States. J. clin. Invest. 38 (1959) 275-278
- (20) ROTHLIN, M.E. and R. J. BING: Extraktion and Release of Individual Free Fatty Acids by the Heart and Fat Depots. J. clin. Invest. 40 (1961) 1380-1386

- (21) CARLSTEN, A.,
B. HALLGREN,
R. JAGENBURG,
A. SVANBORG and
L. WERKÖ: Arterial Concentrations of Free Fatty
Acids and Free Amino Acids in Healthy
Human Individuals at Rest and at Dif-
ferent Work Loads.
J. Scand. Clin. Lab. Invest. 14 (1962)
185-191
- (22) BÖHLE, E.,
E. HARMUTH und
C. van OORDT: Untersuchungen über das Verhalten der
unveresterten Fettsäuren des Blut-
serums nach Zufuhr verschiedener
Nahrungsfette.
Klin. Wochenschr. 42 (1964) 95-102
- (23) BURT, R. L.,
N. H. LEAKE and
W. N. DANNENBURG: Effect of Synthetic Oxytocin on Plasma
Nonesterified Fatty Acids, Triglycerides
an Blood Glucose.
Obstet. Gynec. 21 (1963) 708-712
- (24) NIKKILÄ, E. A. and
A. KONTTINEN: Effect of physical aktivty on post-
prandial levels of fats in serum.
Lancet 1 (1962) 1151-1154
- (25) SCHRADE, W.: Über die Polyensäuren des Blutes, ins-
besondere bei Arteriosklerose.
Symposion "Arteriosklerose und Er-
nährung" 3 (1958) 107-117
- (26) FEIGELSON, E. B.,
W. W. PFAFF,
A. KARMEN and
D. STEINBERG: The role of plasma free fatty acids in
development of fatty liver.
J. clin. Invest. 40 (1961) 2171-2179
- (27) STEINBERG, D.: Fatty acid mobilization-mechanism of
regulation and metabolic consequences.
Biochem. Soc. Symposia 24 (1963) 111-143
- (28) BERGMAYER, H. U.
und E. BERNT: Enzymatische Bestimmung von Keton-
körpern im Blut.
Enzymol. biol. clin. 5 (1965) 65-76
- (29) SCHWALM, H.: Das Partogramm.
Geburtsh. Frauenheilk. 17 (1957) 105-121
- (30) BRAUNSTEINER, H.,
S. SAILER und
F. SANDHOFFER: Die Wirkung von Phenyl-propyl-diphenyl-
amin auf die Konzentration der freien
Fettsäuren im Plasma des Menschen.
Klin. Wochenschr. 43 (1965) 355-357

- (31) LINDNER, E.: Phenyl-propyl-diphenyl-amin, eine neue Substanz mit coronargefäßerweiternder Wirkung. Arzneimittelforschung 10 (1960 a + b) 569-573 und 573-576
- (32) SCHÖNE, H.H. und E. LINDNER: Über die Wirkung von N-(3-Phenyl-propyl-(2))- 1,1-diphenyl-propyl-(3)-amin auf den Katecholamin-Stoffwechsel. Klin. Wochenschr. 40 (1962) 1196-1200
- (33) GORDON, R.S. and A. CHERKES: Unesterified Fatty Acid in Human Blood Plasma. J. clin. Invest. 35 (1956) 206-212
- (34) REITSMA, W.D.: Groeihormoon, Vetstofwisseling en Energievoorziening, van Gorcum'sche Medische Bibliotheek nr. 171 (1963)
- (35) IMAICHI, K., G.D. MICHAELS, S. HOLTON and L.W. KINSELL: Plasma Lipid Fatty Acids During Fasting. Amer. J. Clin. Nutrition 13 (1963) 226-231
- (36) HOFF, F.: Ein biologisches Verfahren der künstlichen Geburtseinleitung. Wiener Klin. Wochenschr. 58 (1946) 725-731 und 743-747
- (37) ELERT (Wiesbaden): Zitat aus Geburtsh. und Frauenheilk. 18 (1958) 1285
- (38) GÖDEL, E.: Geburtseinleitung mit Fastenkur. Zbl. Gynäk. 48 (1962) 1852-1864
- (39) HOLLENBERG, C.H.: The Effect of Incubation on the Characteristics of the Lipolytic Activity of Rat Adipose Tissue. Canad. J. Biochem. Physiol. 40 (1962) 703-707
- (40) DOLE, V.P.: The Fatty Acid Pool in Adipose Tissue. J. Biol. Chem. 236 (1961) 3121-3124

- (41) ALTSCHULER, H.,
M. LIEBERSON and
J. J. SPITZER: Effect of Body Weight on Free Fatty
Acid Release by Adipose Tissue in vitro,
Experientia 18 (1962) 91-92
- (42) BJÖRNTORP, P. and
R. H. FURMAN: Lipolytic activity in rat epididymal fat
pads,
Amer. J. Physiol. 203 (1962) 316-322
- (43) LEROEUF, B.,
R. B. FLINN and
G. F. CAHILL, Jr.: Effect of Epinephrine on Glucose Uptake
and Glycerol Release by Adipose Tissue
in vitro,
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102 (1959)
527-529
- (44) RIZACK, M. A.: An Epinephrine-sensitive Lipolytic
Activity in Adipose Tissue,
J. Biol. Chem. 236 (1961) 657-662
- (45) VAUGHAN, M.: Effect of Hormones on Phosphorylase
Activity in Adipose Tissue,
J. Biol. Chem. 235 (1960) 3049-3053
- (46) VAUGHAN, M.: Effect of Hormones on Glucose Meta-
bolism in Adipose Tissue,
J. Biol. Chem. 236 (1961) 2196-2199
- (47) VAUGHAN, M. and
D. STEINBERG: Effect of Hormones on Lipolysis and
Glyceride Synthesis in Adipose Tissue,
Fed. Proc. 21 (1962) 284
- (48) VAUGHAN, M. and
D. STEINBERG: Effect of Hormones on Lipolysis and
Esterification of Free Fatty Acids during
Incubation of Adipose Tissue in vitro,
J. Lipid. Res. 4 (1963) 193-199
- (49) HAGEN, J. H.: Effect of Glucagon on the Metabolism,
of Adipose Tissue,
J. Biol. Chem. 236 (1961) 1023-1027
- (50) FROESCH, E. R.,
P. BALLY, U. GUHL,
E. RAMSEIER and
A. LABHART: Die Wirkung des Glukagons auf das Fett-
gewebe,
Schweiz. Med. Wschr. 90 (1960)
1329-1332
- (51) FREINKEL, N.: Extrahyreoidal Actions of Pituitary Thyro-
trophin: Effects on the Carbohydrate, Lipid
and Respiratory Metabolism of Rat
Adipose Tissue,
J. clin. Invest. 40 (1961) 476-483

- (52) DEYKIN, D. and M. VAUGHAN: Release of Free Fatty Acids by Adipose Tissue from Rats treated with Triiodothyronine or Propylthiouracil. *J. Lipid Res.* 4 (1963) 200-203
- (53) SHAFIR, E., K.E. SUSSMAN and D. STEINBERG: Role of the Pituitary and the Adrenal in the Mobilization of Free Fatty Acids and Lipoproteine. *J. Lipid Res.* 1 (1960) 459-465
- (54) SCHOTZ, M.C., G.M.C. MASSON and J.H. PAGE: ACTH in vitro on Release of Nonesterified Fatty Acids from Adipose Tissues of Adrenalectomized Rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 101 (1959) 159-161
- (55) HOLLENBERG, C.H., M.S. RABEN and E.B. ASTWOOD: The Lipolytic Response to Corticotropin. *Endocrinology* 68 (1961) 589-598
- (56) HO, R.J. and H.C. MENG: The Extracortical Action of Adrenocorticotrophic Hormone on the Elevation of Plasma Free Fatty Acids. *Metabolism* 13 (1964) 361-364
- (57) GIROLAMO, M.Di., D. RUDMAN, M.B. REID and F. SEIDMAN: Effect of Pituitary Hormones upon Serum Free Fatty Acid Concentration of the Rabbit. *Endocrinology* 68 (1961) 457-465
- (58) WOODS, K.R., E.B. FREEMAN and A. KELLNER: Corticotropin-Induced Hyperlipemia in Rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 111 (1962) 257-261
- (59) VEST, M. und J. GIRARD: Stoffwechselwirkungen von gereinigtem menschlichen Wachstumshormon beim Zwerfwuchs und bei der Anorexia nervosa im Kindesalter. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 87 (1962) 1705-1713
- (60) IKKOS, D. und R. LUFT: Über die metabolische Wirkung des humanen Wachstumshormons. *Wiener Klin. Wochenschr.* 73 (1961) 345-347

- (61) RABEN, M. S.,
P. R. MINTON,
M. L. MITCHELL and
H. JUAREZ-PENALVA: Metabolic effects of growth hormone in
man.
Protein Metabolism (1962) 121-133
An international Symposium Leyden
25-29.6.62
- (62) LEHNERT, G.,
W. MÜCKE und
H. VALENTIN: Untersuchungen über den Einfluß von
Somatotropin auf den Fettstoffwechsel.
Med. Welt 33 (1964) 1720-1724
- (63) ZAHND, G. R.,
J. STEINKE and
A. E. RENOLD: Early Metabolic Effects of Human Growth
Hormone.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 105 (1960)
455-459
- (64) RABEN, M. S. and
C. H. HOLLENBERG: Effect of Growth Hormone on Plasma
Fatty Acids.
J. clin. Invest. 38 (1959) 484-488
- (65) CARDON, P. V. jr.
and R. S. GORDON: Rapid Increase of Plasma Unesterified
Fatty in Man during Fear.
J. Psychosom. Res. 4 (1959) 5-9
- (66) HAVEL, R. J. and
A. GOLDFIEN: The role of the sympathetic nervous
system in the metabolism of free fatty
acids.
J. Lipid Res. 1 (1959) 102-108
- (67) BOGDONOFF, M. D.,
E. H. ESTES jr. and
A. M. WEISSLER: Studies on Fat Mobilization during
Acute States of Arousal.
South. Med. J. 53 (1960) 680-683
- (68) HAMLIN, J. T.,
R. B. HICKLER and
R. G. HOSKINS: Free Fatty Acid Mobilization by Neuro-
adrenergic Stimulation in Man.
J. clin. Invest. 39 (1960) 606-609
- (69) FRITZ, I. B.,
D. G. DAVIS,
R. H. HOLTROP and
H. DUNDEE: Fatty Acid Oxidation by Skeletal Muscle
during Rest and Activity.
Amer. J. Physiol. 194 (1958) 379-386
- (70) ISSEKUTZ, B. jr. and
J. J. SPITZER: Uptake of free fatty acids by skeletal
muscle during stimulation.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 105 (1960)
21-23

- (71) CRUICKSHANK, E.W.H. The Utilisation of Fat by the Aglycaemic
and H.W. KOSTERLITZ: Mammalian Heart.
J. Physiol. 99 (1941) 208-223

- (72) HAVEL, R.J. and The Metabolism of Chylomicra:
D.S. FREDRICKSON: I. The cremoval of palmitic acid-1-C¹⁴
labeled chylomicra from dog plasma.
J. clin. Invest. 35 (1956) 1025-1032

- (73) LAURELL, S.: Turnover Rate of Unesterified Fatty
 Acids in Human Plasma.
Acta physiol. scand. 41 (1957) 158-167

- (74) FREDRICKSON, D.S. The Metabolism of Albumin-bound C¹⁴-
and R. S. GORDON: labeled Unesterified Fatty Acids in
Normal Human Subjekts.
J. clin. Invest. 37 (1958) 1504-1515

- (75) FRIEDBERG, S.J., The dynamics of plasma free fatty acid
P.B. SHER, metabolism during exercise.
M.D. BOGDONOFF and J. Lipid Res. 4 (1963) 34-38
E.H. ESTES jr.:

- (76) CARLSON, L. A., Studies on blood lipids during exerciise:
EKEL und IV. Arterial concentration of plasma free
L.G. and L. ORÖ: fatty acids and glycerol during and after
 prolonged exercise in normal man.
J. Lab. Clin. Med. 61 (1963) 724-729

- (77) BASU, A., The Effect of Exercise on the Level of
R. PASSMORE and Non-Esterified Fatty Acids in the Blood.
J. A. STRONG: Quart. J. Exper. Physiol. 45 (1960)
 312-317

- (78) CARLSON, L. A. and Studies on Blood Lipids during Exercise.
B. PERNOW: J. Lab. Clin. Med. 53 (1959) 833-841

- (79) DOLE, V. P.: A Relation between Non-esterified Fatty
 Acids in Plasma and the Metabolism of
 Glucose.
J. clin. Invest. 35 (1956) 150-154

- (80) SHAFRIR, E. and The essential role of the adrenal cortex
D. STEINBERG: in the response of plasma free fatty
 acids, cholesterol and phospholipids to
 epinephrine injektion.
J. clin. Invest. 39 (1960) 310-319

- (81) Mc ELROY, W.T. jr. and J.H. SPITZER: Mobilization of free fatty acids in dogs during respiratory acidosis. J. Appl. Physiol. 16 (1961) 339-341
- (82) GRAY, I. and W.B. BEETHAM jr.: Changes in Plasma Concentration of Epinephrine and Norepinephrine with muscular work. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96 (1957) 636-637
- (83) BURT, R. L., N.H. LEAKE and R. P. PULLIAM: Regulation of Plasma NEFA in Pregnancy and the Puerperium. Amer. J. Obstet. Gynec. 17 (1961a) 215-221
- (84) BURT, R. L., N.H. LEAKE and W. N. DANNENBURG: Plasma nonesterified Fatty acids in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 84 (1962) 1081-1090
- (85) Mc ELROY, W.T. jr. and J.J. SPITZER: Effects of adrenergic blocking agents on plasma free fatty acid concentration. Amer. J. Physiol. 200 (1961) 318-322
- (86) NORCIA, L.N. and J.D. EVANS: Composition to the Origin of FFA from Depot Fat Triglycerides. Metabolism 13 (1964) 12-20
- (87) GORDON, R.S. jr., A. CHERKES and H. GATES: Unesterified Fatty Acids in Human Blood Plasma. II. The Transport Function of unesterified Fatty Acid. J. clin. Invest. 36 (1957) 810-815
- (88) BERNSMEIER, A. und W. RUDOLPH: Myokardstoffwechsel. Verh. d. dt. Ges. f. Kreislauff. 27 (1961) 59-75
- (89) BERNSMEIER, A. und W. RUDOLPH: Neue Ergebnisse über Durchblutung und Substratversorgung des menschlichen Herzens. Münch. Med. Wochenschr. 104 (1962) 46-52
- (90) CARLSTEN, A., B. HALLGREN, R. JAGENBURG, A. SVANBORG and L. WERKÖ: The myocardial utilization of unesterified fatty acids and amino acids during rest and exercise in normal man. Acta tertii europaei de cordis scientia conventus Rom 1960, pars altera B, 1007-1008

- (91) FAHLBERG, G. und
I. MARGOLIN: Ketonämie und Schmerzen bei Schwan-
geren und Gebärenden.
Arch. Gynäk. 162 (1936) 140-147
- (92) FREDRICKSON, D. S.,
D. L. Mc COLLESTER
and Ono KATSUTO: The Role of Unesterified Fatty Acid
Transport in Chylomikron Metabolism.
J. clin. Invest. 37 (1958) 1333-1341

LEBENS LAUF

Am 13. November 1939 wurde ich als Sohn des Lehrers Otto Dinter und seiner Ehefrau Marianne, geb. Tuma, in Demitz-Thumitz/Oberlausitz geboren. 1945 trat ich in die Volksschule zu Schirgiswalde ein. Später besuchte ich die Staatliche Oberschule in Bautzen und legte hier 1957 die Reifeprüfung ab.

Nach einem Semester Veterinärmedizin wechselte ich im Wintersemester 1958/59 zur humanmedizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen über. Im März 1961 unterzog ich mich dort der ärztlichen Vorprüfung. Anschließend setzte ich mein Studium in Würzburg fort und konnte es im Juli 1964 mit dem Medizinischen Staatsexamen abschließen.

Von September 1964 bis Februar 1965 war ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Universitätsklinik und von März bis August 1965 an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg tätig. Während dieser Zeit führte ich die experimentellen Untersuchungen der vorliegenden Arbeit durch. Nach vorübergehender Beschäftigung auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Gernersheim übernahm ich seit Februar 1966 die gleiche Tätigkeit am Julius-Spital Würzburg aus.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe, und daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Leonold Dinter

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK

G U G E L

87 Würzburg, Burkarderstr. 9

Tel. 599 791 (54955)

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK

G U G E L

87 Würzburg, Burkarderstr. 9

Tel. 599 791 (54955)